

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orphacol 50 mg kovat kapselit
Orphacol 250 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Orphacol 50 mg kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 50 mg koolihappoa.

Orphacol 250 mg kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 250 mg koolihappoa.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: Laktoosimonohydraatti (145,79 mg/ 50 mg kapseli ja 66,98 mg/ 250 mg kapseli).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli (kapseli).

Orphacol 50 mg kapselit
Pitkänomainen, läpinäkyvä sinivalkoinen kapseli.

Orphacol 250 mg kapselit
Pitkänomainen, läpinäkyvä vihreävalkoinen kapseli.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Orphacol on tarkoitettu yhden kuukauden – 18 vuoden ikäisten vauvojen, lasten ja nuorten sekä aikuisten synnynnäisen 3β -hydroksi- Δ^5 -C₂₇-steroidi-oksidoreduktaasin tai Δ^4 -3-okso-steroidi-5 β -reduktaasin puutoksesta aiheutuvien primääristen sappihappojen synteesin häiriöiden hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Gastroenterologin/maksasairauksiin perehtyneen erikoislääkärin tai lapsipotilaiden osalta lasten gastroenterologin/maksasairauksiin perehtyneen erikoislääkärin on aloitettava hoito ja valvottava sitä.

Mikäli koolihappohoidolla ei saavuteta hoitovastetta, tulee muita vaihtoehtoisia hoitoja harkita (ks. kohta 4.4). Potilaita tulee seurata kolmen kuukauden välein ensimmäisen vuoden ajan, kuuden kuukauden välein kolmen seuraavan vuoden ajan ja sen jälkeen kerran vuodessa (ks. jäljempänä).

Annostus

Kunkin potilaan annostusta erikoistuneessa hoitoyksikössä tulee muuttaa veren ja/tai virtsan kromatografisten sappihappomääritysten perusteella.

3 β -hydroksidi- Δ^5 -C₂₇-steroidi-oksidoreduktaasin puutos

Vauvojen, lasten, nuorten ja aikuisten päivittäinen annos on 5–15 mg/kg. Kaikissa ikäryhmissä vähimmäisannos on 50 mg, ja annosta säädellään 50 mg:n välein. Aikuisten päivittäisannos ei saa ylittää 500 mg:aa.

Δ^4 -3-okso-steroidi-5 β -reduktaasin puutos

Vauvojen, lasten, nuorten ja aikuisten päivittäinen annos on 5–15 mg/kg. Kaikissa ikäryhmissä vähimmäisannos on 50 mg, ja annosta säädellään 50 mg:n välein. Aikuisten päivittäisannos ei saa ylittää 500 mg:aa.

Jos päivittäinen annos sisältää useamman kuin yhden kapselin, se voidaan jakaa koolihapon jatkuvan tuotannon jäljittelemiseksi elimistössä. Näin myös yhdellä kertaa otettavien kapselien määrää voidaan vähentää.

Hoidon aloittamisen ja annoksen määrittämisen aikana seerumin ja/tai virtsan sappihappopitoisuutta on seurattava tiheästi (vähintään kolmen kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana ja kuuden kuukauden välein toisen vuoden aikana) sopivien analyysimenetelmien avulla. Epänormaalien sappihappometaboliittien, jotka syntetisoituvat 3 β -hydroksi- Δ^5 -C₂₇-steroidi-oksidoreduktaasin puutoksessa (3 β -, 7 α -dihydroksi- ja 3 β -, 7 α -, 12 α -trihydroksi-5-kolaanihakot) tai Δ^4 -3-oksosteroidi-5 β -reduktaasin puutoksessa (3-okso-7 α -hydroksi- ja 3-okso-7 α -, 12 α -dihydroksi-4-kolaanihakot), pitoisuus on määritettävä. Jokaisen tutkimuksen yhteydessä tulee harkita annoksen muuttamista. Hoidossa tulee käyttää pienintä koolihappoannosta, joka vähentää sappihappometaboliittien pitoisuuden niin lähelle nollaa kuin mahdollista.

Kun hoito aloitetaan potilaille, joita on aikaisemmin hoidettu muilla sappihapoilla tai sappihappovalmisteilla, tulee heitä seurata tarkasti eli samalla tavoin kuten normaalisti Orphacol-hoidon aloittamisen aikana. Annosta on muutettava vastaavasti edellä kuvatulla tavalla.

Myös maksa-arvoja on seurattava, mieluiten useammin kuin seerumin ja/tai virtsan sappihappopitoisuuksia. Seerumin gammaglutamyyli transferaasin (GT), alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja/tai seerumin sappihappojen arvojen suureneminen yhtä aikaa yli viite-alueen voi viitata yliannostukseen. Transaminaasiarvojen ohimenevää suurenemista on havaittu koolihappohoidon alussa, mutta annosta ei tarvitse pienentää, ellei GT-arvo ole suurentunut ja jos seerumin sappihappopitoisuudet pienenevät tai ovat normaalin rajoissa.

Hoidon alkuvaiheen jälkeen seerumin ja/tai virtsan sappihakot (sopivien analyysimenetelmien avulla) sekä maksa-arvot on tutkittava vähintään kerran vuodessa, ja annosta on tarvittaessa muutettava. Tutkimuksia on lisättävä tai tehtävä useammin hoidon seuraamiseksi, kun potilaalla on kasvupyrähdys, jokin toinen sairaus samaan aikaan tai jos potilas on raskaana (katso kohta 4.6).

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65 -vuotiaat)

Lääkevalmisteen käytöstä iäkkäillä potilailla ei ole kokemusta. Koolihappoannos on tällöin määritettävä yksilöllisesti.

Munuaisten vajaatoiminta

Tietoja lääkevalmisteen käyttämisestä munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole saatavana. Koolihappoannos on tällöin määritettävä yksilöllisesti.

Maksan vajaatoiminta

On jonkin verran tietoja potilaista, jotka sairastavat 3β -hydroksi- Δ^5 -C₂₇-steroidi-oksidoreduktaasin puutokseen tai Δ^4 -3-okso-steroidi-5 β -reduktaasin puutokseen liittyvää lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa. Jonkinasteisen maksan vajaatoiminnan esiintyminen potilailla diagnoosin määrittämisen hetkellä on odotuksenmukaista, mutta tila kohenee koolihappohoidon aikana. Koolihappoannos on määritettävä yksilöllisesti.

Muista syistä kuin 3β -hydroksi- Δ^5 -C₂₇-steroidi-oksidoreduktaasin puutoksesta tai Δ^4 -3-okso-steroidi-5 β -reduktaasin puutoksesta johtuvaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole kokemusta, eikä annossuositusta voida siksi antaa. Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava tarkkaan (ks. kohta 4.4).

Familiaalinen hypertriglyseridemia

Potilailla, joille on hiljattain diagnosoitu familiaalinen hypertriglyseridemia tai joiden perheessä esiintyy sitä, koolihapon oletetaan imeytyvän heikosti suolistossa. Familiaalista hypertriglyseridemiaa sairastavien potilaiden koolihappoannos on määritettävä ja muutettava edellä esitetyllä tavalla. Suurempi annos, jopa huomattavasti 500 mg:n päivittäisannosta suurempi, voi kuitenkin olla aikuisille potilaille tarpeen, ja se on turvallinen.

Pediatriset potilaat

Koolihappohoitoa on annettu vauvoille yhden kuukauden iästä alkaen, sekä sitä vanhemmille lapsille ja nuorille. Annossuositukset on määritetty sen mukaan, miten lääkevalmistetta käytetään tässä potilasryhmässä. Iältään 1 kk – 2 vuotta olevien vauvojen, tätä vanhempien lasten ja nuorten päivittäinen annos on 5–15 mg/kg, ja se on määritettävä yksilöllisesti kullekin potilaalle.

Antotapa

Orphacol-kapselit on otettava aterian kanssa suurin piirtein samaan aikaan joka päivä, aamuisin ja/tai iltaisin. Lääkkeen ottaminen aterian kanssa saattaa lisätä koolihapon hyötyosuutta ja sen siedettävyyttä. Lääkkeen ottaminen säännöllisesti ja tiettyinä määräaikoina helpottaa hoito-ohjeiden noudattamista. Kapselit tulee niellä kokonaisena veden kanssa, eikä niitä saa pureskella. Vauvoille ja pienille lapsille, jotka eivät osaa niellä kapseleita, kapselit voidaan avata ja sisältö voidaan lisätä äidinmaidonkorvikkeeseen tai mehuun. Katso lisätietoja kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Fenobarbitaalin ja primidonin käyttö samanaikaisesti koolihapon kanssa (katso kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koolihapon käytön yhteydessä on raportoitu vaikeista maksatoksisuustapauksista, mukaan lukien kuolemaan johtaneista tapauksista. Jos koolihappohoitoa annetaan maksan vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle, potilasta on seurattava tarkasti. Lisäksi kaikkien potilaiden koolihappohoito on lopetettava, mikäli maksan toimintakyky ei protrombiinijalla mitattuna parane kolmen kuukauden kuluessa koolihappohoidon aloittamisesta. Virtsan samanaikaista kokonaissappihappopitoisuuden pienenemistä on seurattava. Jos vakavasta maksan toimintahäiriöstä on selviä viitteitä, on hoito lopetettava tarvittaessa aikaisemmin.

Familiaalinen hypertriglyseridemia

Potilailla, joille on hiljattain diagnosoitu familiaalinen hypertriglyseridemia tai joiden perheessä esiintyy sitä, koolihappo saattaa imeytyä heikosti suolistossa. Näillä potilailla koolihappoannos on määritettävä ja

muutettava edellä esitetyllä tavalla. Suurempi annos, jopa huomattavasti 500 mg:n päivittäisannosta suurempi, voi kuitenkin olla aikuisille potilaille tarpeen.

Apuaineet

Orphacol-kapselit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Fenobarbitaali ja primidoni, joka metaboloituu osaksi fenobarbitaaliksi, estävät koolihapon vaikutuksen. Fenobarbitaalin tai primidonin käyttö 3β -hydroksi- Δ^5 -C₂₇-steroidi-oksidoreduktaasin puutosta tai Δ^4 -3-okso-steroidi-5 β -reduktaasin puutosta sairastavilla koolihappohoitoa saavilla potilailla on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Muita hoitovaihtoehtoja tulee käyttää.

Siklosporiini muuttaa koolihapon farmakokinetiikkaa estämällä sappihappojen imeytymistä ja erittymistä maksassa ja sappirakossa. Lisäksi se vaikuttaa koolihapon farmakodynamiikkaan estämällä kolesterolin 7α -hydroksylaasin toimintaa. Samanaikaista käyttöä tulee siksi välttää. Jos siklosporiinin käyttöä pidetään tarpeellisenä, seerumin ja virtsan sappihappopitoisuuksia on seurattava tarkkaan, ja koolihappoannosta on tarvittaessa muutettava.

Sappihappojen takaisinimeytymistä estävät aineet (kolestyramiini, kolestipoli, kolesevelaami) sekä tietyt antasidit (esimerkiksi alumiinihydroksidi) sitovat sappihappoja, mikä aiheuttaa niiden eliminaation. Näiden lääkevalmisteiden oletetaan heikentävän koolihapon vaikutusta. Sappihappojen takaisinimeytymistä estäviä lääkkeitä tai antasideja tulee antaa erillään koolihappoannoksesta siten, että annosväli on viisi tuntia riippumatta siitä, kumpaa lääkevalmistetta annetaan ensin.

Ursodeoksikoolihappo estää kilpailevasti muiden sappihappojen, mukaan lukien koolihapon, imeytymistä ja korvaa ne enterohepaattisessa poolissa, mikä vähentää suun kautta otettavan koolihapon aikaansaaman sappihapposynteesin negatiivisen vaikutuksen eston tehokkuutta. Potilaille, joille on määrätty ursodeoksikoolihapon ja koolihapon yhdistelmä kerta-annoksina, lääkkeiden anto tulee erottaa: toinen valmiste tulee antaa aamulla ja toinen illalla riippumatta siitä, mikä lääkevalmiste annetaan ensin. Niille potilaille, joille on määrätty ursodeoksikoolihapon ja koolihapon yhdistelmä jaettuna annoksena koolihappoa ja/tai ursodeoksikoolihappoa päivän aikana, näiden lääkevalmisteiden antovälin tulee olla useita tunteja.

Ruoan vaikutusta koolihapon hyötyosuuteen ei ole tutkittu. Teoriassa on mahdollista, että koolihapon ottaminen aterian kanssa saattaa lisätä sen hyötyosuutta ja parantaa sen siedettävyyttä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tai heidän kumppaneidensa ei tarvitse käyttää raskaudenehkäisymenetelmiä koolihappohoidon aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee tehdä raskaustesti heti, kun raskautta on aihetta epäillä.

Raskaus

Koolihapon käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain vähän tietoja (vähemmästä kuin 20 raskaudesta). Raskaudenaikaisesta altistumisesta ei aiheutunut koolihappoon liittyviä haittavaikutuksia, ja syntyneet lapset olivat normaaleja ja terveitä. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

On erittäin tärkeää, että raskaana olevat naiset jatkavat koolihappohoitoa raskauden aikana. Raskaana olevia naisia ja syntymättömiä lapsia on seurattava tarkkaan varotoimenpiteenä.

Imetys

Koolihappo ja sen metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon, mutta normaaleita hoitoannoksia käytettäessä ei ole odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin/imeväisiin. Orphacolia voidaan käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Tietoja koolihapon vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole käytettävissä. Normaaleita hoitoannoksia käytettäessä sen ei odoteta vaikuttavan hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Koolihapolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Sairauksien harvinaisuuden vuoksi vakavimmista ja/tai yleisimmin esiintyvistä haittavaikutuksista on niukasti tietoa. Yliannostuksen yhteydessä on havaittu ripulia, transaminaasiarvojen kohoamista ja kutinaa, jotka hävisivät annoksen pienentämisen jälkeen. Pitkäaikaiseen hoitoon yhdistettyä sappikivien kehittymistä on raportoitu hyvin pienellä määrällä potilaita.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Jäljempänä olevassa taulukossa on lueteltu kirjallisuudessa koolihappohoidosta ilmoitetut haittavaikutukset. Näiden vaikutusten yleisyyttä ei tiedetä (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus
Ruoansulatuselimistö	Ripuli
Maksa ja sappi	Kohonneet transaminaasiarvot Sappikivet
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Orphacol-hoidon aikana on havaittu esiintyvän kutinaa ja/tai ripulia. Nämä vaikutukset lievenivät annosta pienennettäessä, joten ne viittaavat yliannostukseen. Potilailta, joilla esiintyy kutinaa ja/tai jatkuvaa ripulia, on tutkittava seerumin ja/tai virtsan sappihappoarvot (katso kohta 4.9) mahdollisen yliannostuksen varalta.

Sappikivistä on raportoitu pitkään kestäneen hoidon jälkeen.

Pediatriset potilaat

Esitetyt turvallisuustiedot ovat peräisin pääasiassa pediatriasilta potilailta. Käytettävissä olevaa turvallisuustietoa ei ole riittävästi, jotta koolihapon turvallisuutta koskevia eroja pediatristen ikäryhmien tai pediatristen potilaiden ja aikuisten välillä voitaisiin havaita.

Muut erityisryhmät

Orphacol-valmisteen käyttö erityisryhmille, ks. kohta 4.2.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskus

ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen viittaavia oireita on ilmoitettu, mukaan luettuna tahaton yliannostus. Kliinisesti oireet rajoittuivat vain kutinaan ja ripuliin. Laboratoriokokeet osoittivat seerumin gammaglutamyyli transferaasiarvojen (GT) sekä sappihappopitoisuuksien suurentuneen. Kun annosta pienennettiin, kliiniset oireet hävisivät ja laboratorioarvot korjaantuivat normaaleiksi.

Tahattoman yliannostuksen jälkeen hoitoa tulee jatkaa suositellulla annoksella, kun kliiniset oireet ovat hävinneet ja/tai biologiset epänormaaliudet ovat korjaantuneet.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sapeneritystä lisäävät valmisteet ja maksan suoja-aineet, sappihapot ja niiden johdokset, ATC-koodi: A05AA03

Koolihappo on ihmisen tärkein primaarinen sappihappo. Potilailla, joilla on synnynnäinen 3β -hydroksi- Δ^5 -C₂₇-steroidi-oksidoreduktaasin ja Δ^4 -3-okso-steroidi-5 β -reduktaasin puutos, primaaristen sappihappojen biosynteesi on heikentynyt tai se puuttuu kokonaan. Nämä synnynnäiset sairaudet ovat erittäin harvinaisia: Euroopassa 3β -hydroksi- Δ^5 -C₂₇-steroidi-oksidoreduktaasin puutosta sairastaa 3–5 potilasta kymmentä miljoonaa asukasta kohti, ja Δ^4 -3-okso-steroidi-5 β -reduktaasin puutosta esiintyy arviolta kymmenen kertaa vähemmän. Jos näitä sairauksia ei hoideta, maksassa, seerumissa ja virtsassa esiintyy epänormaaleja kolestaattisia ja maksalle myrkyllisiä sappihappojen metaboliitteja. Hoito perustuu sapen virtauksen sappihaposta riippuvaisen komponentin palauttamiseen, jolloin sapen erityis ja myrkyllisten metaboliittien eliminaatio saadaan palautettua. Lisäksi myrkyllisten sappihappometaboliittien tuotanto estetään sappihapposynteesin nopeutta rajoittavaan entsyymiin, kolesterol-7 α -hydroksylaasiin, kohdistuvalla negatiivisella palautteella. Potilaan ravitsemustila kohenee, kun rasvojen ja rasvaliukoisten vitamiinien imeytyminen suolistossa paranee.

Kliininen kokemus perustuu raportoitteihin pienistä potilaskohorteista ja yksittäisistä tapauksista kirjallisuudessa: absoluuttiset potilasmäärät ovat sairauksien harvinaisuuden vuoksi pieniä. Tämän takia myöskään kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia ei ole voitu tehdä. Kaiken kaikkiaan kirjallisuudessa on raportoitu koolihappohoidon tuloksista noin 60 potilaalta, jotka sairastavat 3β -hydroksi- Δ^5 -C₂₇-steroidi-oksidoreduktaasin puutosta. Yksityiskohtaisia pitkän aikavälin tietoja on saatavana ainoana lääkehoitona annetun koolihappohoidon tuloksista 14 potilaalla, joita seurattiin pisimmillään 12,9 vuoden ajan. Kirjallisuudessa on raportoitu myös koolihappohoidon tuloksista seitsemältä potilaalta, jotka sairastavat Δ^4 -3-okso-steroidi-5 β -reduktaasin puutosta. Näitä potilaita seurattiin pisimmillään 14 vuotta. Yksityiskohtaisia keskipitkän tai pitkän aikavälin tietoja on saatavana yhteensä viideltä näistä potilaista, joista yksi on saanut ainoana lääkehoitona koolihappohoitoa. Suun kautta annetun koolihappohoidon on osoitettu lykkäävän maksansiirron tarvetta tai poistavan sen kokonaan, palauttavan laboratorioarvot normaaleiksi, parantavan maksan kudosvaurioita sekä lieventävän kaikkia potilaan oireita merkittävästi. Koolihappohoidon aikana tehdyt virtsan massaspektrometrianalyysit osoittavat, että elimistössä on koolihappoa ja että sappihappojen myrkylliset metaboliitit vähenevät huomattavasti tai eliminoituvat jopa kokonaan. Tämä tarkoittaa sitä, että sappihappojen synteesin palautteen tehokas valvonta ja metabolinen tasapaino on saatu palautettua. Lisäksi veren koolihappopitoisuus oli normaali, ja rasvaliukoisten vitamiinien pitoisuus oli palautunut normaalin viitevälin mukaiseksi.

Pediatriset potilaat

Kirjallisuudessa raportoitu kliininen kokemus on peräisin synnynnäistä 3β -hydroksi- Δ^5 -C₂₇-steroidi-oksidoreduktaasin puutosta tai Δ^4 -3-okso-steroidi-5 β -reduktaasin puutosta sairastavasta potilasväestöstä, johon kuuluu pääasiassa vauvoja (yhden kuukauden ikäisistä alkaen), lapsia ja nuoria. Absoluuttiset määrät ovat kuitenkin pieniä.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden ja eettisten syiden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Koolihappo, joka on eräs primaarinen sappihappo, imeytyy osittain suolistossa. Suolistobakteerit hajottavat loppuosan redusoidulla 7 α -hydroksiryhmän deoksikoolihapoksi (3 α -, 12 α -dihydroksi). Deoksikoolihappo on sekundaarinen sappihappo. Yli 90 prosenttia primaarisista ja sekundaarisista sappihapoista imeytyy ileumissa takaisin elimistöön spesifisen aktiivisen kuljettajaproteiinin avulla, ja ne kulkeutuvat takaisin maksaan portilaskimon kautta. Loput erittyvät ulosteeseen. Hyvin pieni määrä sappihappoja erittyy virtsaan.

Orphacolia ei ole saatavana farmakokineettisiä tutkimustietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Tutkimuksia ei ole kuitenkaan tehty yhtä yksityiskohtaisesti kuin yleensä lääkevalmisteiden osalta, koska koolihappo on ihmisten ja eläinten elimistössä normaalisti tavattava aine.

Koolihapon myrkyllisyyttä kuvaava suure, suonensisäinen LD₅₀, on hiirillä 350 mg painokiloa kohti. Parenteraalisesti annettuna lääkevalmiste voi aiheuttaa punasolujen hajoamista ja sydämenpysähdyksen. Suun kautta annettuna sappihapoilla ja suoloilla on yleensä vain vähäinen myrkyllinen potentiaali. Suun kautta annettuna hiirien LD₅₀-arvo on 1520 mg/kg. Toistuvaa altistusta koskevissa tutkimuksissa on usein raportoitu painon vähenemistä, ripulia ja maksavaurioita sekä suurentuneita transaminaasiarvoja. Maksan painon lisääntymistä ja sappikiviä on raportoitu toistuvaa altistusta koskevissa tutkimuksista, joissa koolihappoa annettiin yhtä aikaa kolesterolin kanssa.

Koolihappo ei ollut merkittävässä määrin mutageeninen genotoksisuutta koskevassa *in vitro* -testisarjassa. Eläinkokeiden perusteella koolihapolla ei ole teratogeenista tai sikiölle myrkyllistä vaikutusta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:
Laktoosimonohydraatti
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Orphacol 50 mg kapselin kuori:
Liivate (nautaperäinen)
Titaanidioksidi (E171)

Indigokarmiini (E132)

Orphacol 250 mg kapselin kuori:
Liivate (nautaperäinen)
Titaanidioksidi (E171)
Indigokarmiini (E132)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC-alumiini-läpipainopakkaus, joka sisältää 10 kapselia.
Pakkauskoot: 30, 60, 120.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttö pediatriisilla potilailla

Katso myös kohta 4.2. Vauvoille ja lapsille, jotka eivät osaa niellä kapseleita, kapselit voidaan avata ja sisältö voidaan lisätä äidinmaidonkorvikkeeseen tai imevälle sopivaan omena-appelsiini- tai omena-aprikoosimehuun. Muut ruoka-aineet, kuten hedelmäsose tai jogurtti, saattavat soveltua annosteluun, mutta tietoja yhteensopivuudesta tai maittavuudesta ei ole saatavana.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

Orphacol 250 mg kapseli:

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. syyskuuta 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24. huhtikuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Ranska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten kanssa sovitulla tavalla toteutettava ennen lääkevalmisteen markkinoille tuomista lääkäreille suunnattu perehdytysohjelma, jonka tarkoituksena on toimittaa perehdytysmateriaalia siitä, miten synnynnäinen 3β -hydroksi- Δ^5 -C₂₇-steroidi-oksidoreduktaasin tai Δ^4 -3-oksosteroidi-5 β -reduktaasin puutoksesta aiheutuva primaaristen sappihappojen synteesin häiriöt diagnosoidaan oikein ja miten niiden hoito toteutetaan oikein, sekä ilmoittaa odotettavissa olevista ja mahdollisista hoitoon liittyvistä riskeistä.

Lääkäreiden perehdytysohjelman tulee sisältää seuraavat tärkeät osat:

- hoitotasoa suuremman annoksen määrääminen (MedDRA-termi: lääketoksisuus)
- sappikivien riski.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
THERAVIA sitoutuu seuraamaan Orphacolilla hoidettujen potilaiden turvallisuutta ja hoidon tehokkuutta potilaiden seurantatietokannasta, jota varten CHMP on hyväksynyt protokollan ja joka on dokumentoitu Orphacolin riskinhallintasuunnitelmaan (RMP). Tämän seurantaohjelman tarkoituksena on seurata kerättyjä tietoja Orphacolin tehokkuudesta ja turvallisuudesta synnynnäisen 3β-hydroksi-Δ^5-C₂₇-steroidi-oksidoreduktaasin tai Δ^4-3-oksosteroidi-5β-reduktaasin puutoksesta aiheutuvien primaaristen sappihappojen synteesin häiriöiden hoidossa vauvoilla, lapsilla, nuorilla ja aikuisilla. Raportit potilaiden seurantatietokannan rekrytoinnin edistymisestä analysoidaan ja niistä raportoidaan CHMP:lle määräaikaisten turvallisuuskatsausten (PSUR) yhteydessä (turvallisuuden osalta) ja vuosittaisen uudelleenarvioinnin yhteydessä (tehokkuuden ja turvallisuuden osalta). Tietokannan edistyminen ja sen tulokset muodostavat Orphacolin hyöty-riskiprofiilin vuosittaisen uudelleenarvioinnin perustan.	- PSUR - vuosittainen uudelleenarviointi

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orphacol 50 mg, kovat kapselit
Orphacol 250 mg, kovat kapselit

koolihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg koolihappoa.
Yksi kova kapseli sisältää 250 mg koolihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa kapselia
60 kovaa kapselia
120 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ei saa pureskella.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orphacol 50 mg kapselit
Orphacol 250 mg kapselit

koolihappo

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

THERAVIA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE: TIETOJA KÄYTTÄJÄLLE

Orphacol 50 mg, kovat kapselit
Orphacol 250 mg, kovat kapselit
koolihappo

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Orphacol on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Orphacol-valmistetta
3. Miten Orphacol-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Orphacol-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Orphacol on ja mihin sitä käytetään

Orphacol sisältää koolihappoa, joka on maksan normaalisti tuottama sappihappo. Sappihappojen tuotannon puutos aiheuttaa tiettyjä sairauksia, ja Orphacol-valmisteella hoidetaan näistä sairauksista kärsiviä vauvoja ja pikkulapsia yhden kuukauden iästä kahden vuoden ikään asti, sitä vanhempia lapsia, nuoria ja aikuisia. Orphacol-valmisteen sisältämä koolihappo korvaa sappihapot, joita elimistössä ei muodostu sappihappojen puutteellisen tuotannon takia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Orphacol-valmistetta

Älä ota Orphacol-valmistetta,

- jos olet allerginen koolihapolle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos otat fenobarbitaalia tai primidonia, jotka ovat epilepsian hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä.

Varoitukset ja varotoimet

Hoitosi aikana lääkäri tekee sinulle eri aikoina monenlaisia veri- ja virtsakokeita nähdäkseen, kuinka kehosi vastaa lääkitykseen, ja määrittääkseen tarvitsemasi lääkemannoksen. Jos kasvat nopeasti tai olet sairas (sinulla on esim. maksaongelmia) tai olet raskaana, kokeita on tehtävä useammin.

Muut lääkevalmisteet ja Orphacol

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Jotkin kolesterolipitoisuuden pienentämiseen tarkoitettut lääkevalmisteet eli sappihappojen takaisinimeytymistä estävät aineet (kolestyramiini, kolestipoli, kolesevelaami) sekä alumiinia sisältävät närästyslääkkeet saattavat heikentää Orphacol-valmisteen vaikutusta. Jos käytät näitä lääkevalmisteita, ota Orphacol-valmiste vähintään viisi tuntia ennen näiden lääkevalmisteiden ottamista tai vähintään viisi tuntia niiden ottamisen jälkeen. Siklosporiini (eräs immuunijärjestelmän heikentämiseen tarkoitettu lääkevalmiste) saattaa myös muuttaa Orphacol-valmisteen vaikutusta. Kerro lääkärille, jos käytät siklosporiinia.

Ursodeoksikoolihappo voi heikentää Orphacol-valmisteen vaikutusta, jos molemmat lääkkeet otetaan samanaikaisesti. Jos sinulle määrätään ursodeoksikoolihappoa yhdessä Orphacol-valmisteen kanssa kerta-annoksina, ota yksi valmiste aamulla ja toinen illalla. Jos sinulle määrätään ursodeoksikoolihappoa ja/tai Orphacol-valmistetta jaettuina annoksina, koska nämä valmisteet tulee antaa erillään useiden tuntien välein, kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa oikeasta antojärjestyksestä.

Raskaus ja imetys

Jos suunnittelet raskautta, keskustele siitä lääkärin kanssa. Tee raskaustesti heti, kun epäilet olevasi raskaana. On hyvin tärkeää, että jatkat Orphacol-valmisteen käyttämistä raskauden aikana.

Jos tulet raskaaksi Orphacol-hoidon aikana, lääkäri päättää, mikä hoito ja annos on paras tilanteessasi. Varotoimenpiteenä sinua ja syntymätöntä lastasi tulee seurata tarkkaan raskauden aikana.

Orphacol-valmistetta voidaan käyttää rintaruokinnan aikana. Kerro lääkärille, jos suunnittelet imetystä tai imetät, ennen kuin otat Orphacol-valmistetta.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Orphacol-valmisteen ei oleteta vaikuttavan ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

Orphacol sisältää laktoosia

Orphacol sisältää laktoosimonohydraatti-nimistä sokeria. **Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.**

3. Miten Orphacol-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Tavallinen aloitusannos vauvoille, lapsille, nuorille ja aikuisille on 5–15 mg painokiloa kohti päivittäin.

Ennen hoidon aloitusta lääkäri arvioi laboratoriokokeidesi tulokset ja määrittää niiden perusteella sinulle oikean lääkeannoksen. Lääkäri muuttaa annosta myöhemmin sen mukaan, miten elimistösi reagoi hoitoon.

Orphacol-kapselit on otettava aterian kanssa suurin piirtein samaan aikaan joka päivä, aamuisin ja/tai iltaisin. Orphacol-valmisteen ottaminen säännöllisin kellonajoin aterian kanssa auttaa sinua muistamaan lääkkeen ottamisen ja siten lääke saattaa myös imeytyä elimistöösi paremmin. Kapselit tulee niellä kokonaisuena veden kanssa. Kapseleita ei saa pureskella.

Mikäli lääkäri on määrännyt sinulle sellaisen annoksen, jossa sinun on otettava enemmän kuin yksi kapseli päivässä, voit päättää yhdessä lääkärisi kanssa, miten päiväannos jaetaan. Voit esimerkiksi ottaa yhden kapselin aamulla ja yhden illalla. Tällä tavoin sinun ei tarvitse ottaa montaa kapselia kerralla. Tämä ei kuitenkaan ehkä ole mahdollista, jos sinulle on määrätty samanaikaisesti toista ursodeoksikoolihappoa

sisältävää lääkettä. Tässä tapauksessa sinun tulee kysyä lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ursodeoksikoolihapon ja Orphacol-valmisteen oikeasta antojärjestyksestä päivän aikana, koska nämä valmisteet tulee antaa useiden tuntien välein (ks. kohta 2).

Käyttö lapsille

Vauvoille ja pienille lapsille, jotka eivät osaa niellä kapseleita, kapselit voidaan avata ja sisältö voidaan lisätä äidinmaidonkorvikkeeseen tai pienille lapsille sopivaan omena-appelsiini- tai omena-aprikoosimehuun.

Jos otat enemmän Orphacol-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän Orphacol-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota yhteyttä lääkäriin niin pian kuin mahdollista. Lääkäri määrää sinut laboratoriotutkimuksiin ja päättää niiden tulosten perusteella, voitko jatkaa hoitoa normaalilla annoksella.

Jos unohdat ottaa Orphacol-valmistetta

Ota seuraava annos silloin kuin normaalistikin ottaisit sen. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Orphacol-valmisteen käytön

Jos lopetat Orphacol-valmisteen käytön, on olemassa vaara, että maksasi vaurioituu pysyvästi. Älä koskaan lopeta Orphacol-valmisteen käyttöä, ellei lääkäri määrää niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Monilla potilailla on ilmennyt kutinaa ja/tai ripulia, mutta ei tiedetä, miten yleistä tämä on (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Jos kutina ja/tai ripuli jatkuu yli kolme päivää, kerro asiasta lääkärille.

Monilla potilailla on ilmoitettu maksaentsyymiarvojen (seerumin transaminaasien) kohoamista Orcaphol-hoidon aikana (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Lääkäri päättää, miten toimitaan, jos näin tapahtuu kohdallasi.

Sappikivistä on raportoitu pitkään kestäneen Orphacol-hoidon jälkeen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Orphacol-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Orphacol-valmistetta pahvipakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25°C.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Orphacol sisältää

- Vaikuttava aine on koolihappo.
Orphacol 50 mg: yksi kova kapseli sisältää 50 mg koolihappoa.
Orphacol 250 mg: yksi kova kapseli sisältää 250 mg koolihappoa.
- Muut aineet ovat:
Kapseleiden sisältö: laktoosimonohydraatti (ks. lisätietoja kohdasta ”Orphacol sisältää laktoosia” kohdassa 2), kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti
Kapselin kuori: Orphacol 50 mg: liivate, titaanidioksidi (E171), indigosininen (E132):
Orphacol 250 mg: liivate, titaanidioksidi (E171), indigosininen (E132), keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Orphacol on saatavana kovina kapseleina, jotka ovat pitkänomaisia. Kapselit, jotka sisältävät 50 mg koolihappoa, ovat sinivalkoisia. Kapselit, jotka sisältävät 250 mg koolihappoa, ovat vihreävalkoisia. Kapselit on pakattu 10 kapselia sisältäviin läpipainopakkauksiin.

Pakkauskoot: 30, 60 tai 120 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Ranska

Valmistaja

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

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

Deutschland
THERAVIA
Tel : 08001090001
question@theravia.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Portugal
THERAVIA
Tel : 800210571
question@theravia.com

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 : +353-(0)1-903 8043

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden ja eettisten syiden takia. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.