

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Orphacol 50 mg hörð hylki  
Orphacol 250 mg hörð hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

Orphacol 50 mg hylki  
Hvert hart hylki inniheldur 50 mg af kólínsýru.

Orphacol 250 mg hylki  
Hvert hart hylki inniheldur 250 mg af kólínsýru.

Hjálparefni með þekkta verkun: Laktósa mónóhýdrat (145,79 mg í 50 mg hylki og 66,98 mg í 250 mg hylki).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Orphacol 50 mg hylki  
Ílangt, ógagnsætt, blátt og hvítt hylki.

Orphacol 250 mg hylki  
Ílangt, ógagnsætt, grænt og hvítt hylki.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Orphacol er ætlað til meðhöndlunar á meðfæddum galla í gallskýrumyndun vegna  $3\beta$ -Hýdroxý- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-stera-oxidóredúktasaskorts eða  $\Delta^4$ -3-Oxóstera-5 $\beta$ -redúktasaskorts hjá ungbörnum, börnum og unglíngum á aldrinum 1 mánaða til 18 ára og hjá fullorðnum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðhöndlun skal vera undir eftirliti reynds sérfræðings í meltingarsjúkdómum/lifransjúkdómum, eða sérhæfðs sérfræðings á sviði meltingarsjúkdóma/lifransjúkdóma barna, ef sjúklingurinn er barn.

Ef sjúklingurinn heldur áfram að svara ekki einlyfjameðferð með kólínsýru og annars konar meðferð skal íhuga annars konar meðferð (sjá kafla 4.4). Sjúklingar eiga að vera undir eftirliti þannig: á 3 mánaða fresti fyrsta árið, 6 mánaða fresti næstu þrjú ár á eftir og árlega þar á eftir (sjá hér á eftir).

### Skammtar

Skammta þarf að aðlaga fyrir hvem og einn sjúkling á sérhæfðri sjúkradeild í samræmi við litskiljugreiningu á gallsíru í blóði og /eða þvagi.

#### *3β-Hýdroxý-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub>-stera-oxidóredúktasaskortur*

Daglegur skammtur er á bilinu 5 til 15 mg/kg fyrir ungbörn, börn, unglinga og fullorðna. Í öllum aldurshópum er lágmarksskammturinn 50 mg og er skammturinn stilltur í 50 mg skrefum. Hjá fullorðnum á daglegur skammtur ekki að fara yfir 500 mg.

#### *Δ<sup>4</sup>-3-Oxóstera-5β-redúktasaskortur*

Daglegur skammtur er á bilinu 5 til 15 mg/kg fyrir ungbörn, börn, unglinga og fullorðna. Í öllum aldurshópum er lágmarksskammturinn 50 mg og er skammturinn stilltur í 50 mg skrefum. Hjá fullorðnum á daglegur skammtur ekki að fara yfir 500 mg.

Dagsskammtinum má deila í fleiri skammta ef hann samanstendur af fleiri en einu hylki til að líkja eftir stöðugri kólínsýruframleiðslu í líkamanum og til að fækka hylkjum í hverjum skammti.

Við upphaf meðhöndlunar og aðlögun skammtastærðar skal gaumgæfilega fylgst með gallsírumagni í sermi og/eða í þvagi (að minnsta kosti á þriggja mánaða fresti fyrsta árið sem meðhöndlun fer fram, á sex mánaða fresti annað árið) með viðeigandi greiningartækni. Greina þarf þéttni afbrigðilegra gallsíruniðurbrotsefna sem myndast vegna 3β-Hýdroxý-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub>-stera-oxidóredúktasaskorts (3β, 7α-dihýdroxý og 3β, 7α, 12α-trihýdroxý-5-kólenóínsýrur) eða Δ<sup>4</sup>-3-Oxóstera-5β-redúktasaskorts (3-oxo-7α-hýdroxý- og 3-oxo-7α, 12α-trihýdroxý-4-kólenóínsýrur). Við hverja rannsókn skal athuga hvort þörf sé á að breyta skammtastærð. Velja skal minnsta kólínsýruskammtinn sem dregur úr gallsíruumbrotsefnum eins nálægt núlli og hægt er.

Fylgjast skal náið með sjúklingum sem áður hafa verið meðhöndlaðir með öðrum formum gallsíru eða öðrum kólínsýrum á sama hátt við upphaf meðhöndlunar með Orphacol. Aðlaga skal skammtastærð samkvæmt ofangreindu.

Fylgjast þarf einnig með lifrarsstærðum, jafnvel oftar en gallsírustigi í sermi og/eða þvagi. Samtímis hækkun á gamma-glútamýltransferasa (GGT), alanín-aminótransferasa (ALT) og/eða gallsírustigi í sermi yfir eðlileg mörk getur verið einkenni ofskammts. Tímabundin hækkun á transaminösum við upphaf meðhöndlunar með kólínsýru hefur verið rannsökuð og gefur ekki til kynna þörf á að minnka skammt ef GGT hefur ekki hækkað og ef gallsírumagn í sermi lækkar eða er innan eðlilegra marka.

Eftir upphaf meðhöndlunar skal kanna gallsírumagn í sermi og/eða þvagi (með viðeigandi greiningartækni) og lifrarsstærðum að minnsta kosti einu sinni á ári og endurskoða skal skammt til samræmis. Framkvæma skal frekari eða tíðari rannsóknir til að fylgjast með meðhöndlun hjá sjúklingi á hraðvaxtastigi, ef hann á sama tíma er með undirliggjandi sjúkdóm eða á meðgöngu (sjá kafla 4.6).

### Hjá öðrum hópum

#### *Aldraðir (≥65 ára)*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá öldruðum sjúklingum. Aðlaga skal kólínsýru skammt að hverjum og einum sjúklingi.

#### *Nýrnabilun*

Engin gögn liggja fyrir vegna sjúklinga með nýrnabilun. Aðlaga skal kólínsýru skammt að hverjum og einum sjúklingi.

#### *Minnkuð lifrarsstærð*

Takmörkuð gögn liggja fyrir vegna sjúklinga með væga til alvarlega skerta lifrarsstærð í tengslum við 3β-Hýdroxý-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub>-stera-oxidóredúktasahemli eða Δ<sup>4</sup>-3-Oxóstera-5β-redúktasahemli. Við greiningu er

eðlilegt að hjá sjúklingnum greinist minnkuð lifrarstarfsemi, sem lagast við kólínsýrumeðferðina. Aðlaga skal kólínsýru skammt að hverjum og einum sjúklingi.

Engar upplýsingar liggja fyrir vegna sjúklinga með minnkaða lifrarstarfsemi vegna annarra orsaka en 3β-Hýdroxý-Δ5-C27-sterá-oxíðóredúktasaskorts eða Δ<sup>4</sup>-3-Oxósterá-5β-redúktasaskorts og ekki er hægt að gefa neinar ráðleggingar um skammta. Fylgjast skal náið með sjúklingum með minnkaða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

#### Ættgeng þríglyseríðhækkun í blóði

Upptaka kólínsýru í þörmum getur verið takmörkuð hjá sjúklingum sem nýlega hafa verið greindir með eða hafa fjölskyldusögu um þríglyseríðhækkun í blóði. Aðlaga þarf kólínsýru skammt fyrir sjúklinga með ættgenga þríglyseríðhækkun í blóði samkvæmt leiðbeiningum hér að framan en það gæti þurft að gefa sjúklingnum hærri skammt en 500 mg daglegan hámarksskammt, sem í slíkum tilfellum er öruggur.

#### Börn

Kólínsýrumeðferð hefur verið notuð hjá ungbörnum frá eins mánaða aldri, hjá börnum og unglingum. Ráðlagðar skammtastærðir endurspeglar notkun í þessum aldurshópi. Daglegur skammtur hjá ungbörnum frá 1 mánaða til 2 ára aldurs, börnum og unglingum er allt frá 5 til 15 mg/kg og skal aðlagður í hverju tilviki fyrir sig.

#### Lyfjagjöf

Orphacol-hylki skal taka inn með mat á sama tíma á hverjum degi, að morgni og/eða á kvöldin. Lyfjagjöf með mat getur aukið aðgengi kólínsýru og þolanleika. Reglulegir og fastir lyfjagjafartímar auka fylgni sjúklingsins eða umönnunaraðilans. Gleypa þarf hylki heil með vatni, án þess að tyggja þau. Fyrir ungbörn og börn sem eiga erfitt með að gleypa hylki er hægt að opna hylkin og bæta innihaldinu út í ungbarnablöndu eða ávaxtasafa. Sjá nánari upplýsingar í kafla 6.6.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliðanotkun fenóbarbítals og primidons með kólínsýru (sjá kafla 4.5).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Greint var frá verulegum eiturverkunum á lifur þ.m.t. banvænum tilvikum við notkun kólínsýru. Meðferð með kólínsýru á að vera undir nánu eftirliti hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og hana á að stöðva ef afbrigðileg lifrarstarfsemi, sem mæld er í próþrombintíma, lagast ekki innan 3 mánaða frá upphafi kólínsýrumeðhöndlunar. Fylgjast skal með samhliða lækun á heildarþéttni gallskýru í þvagi. Stöðva skal meðhöndlun fyrr ef hjá sjúklingnum greinast skýr einkenni um alvarlega lifrabilun.

#### Ættgeng þríglyseríðhækkun í blóði

Upptaka kólínsýru í þörmum getur verið takmörkuð hjá sjúklingum sem nýlega hafa verið greindir með eða hafa fjölskyldusögu um þríglyseríðhækkun í blóði. Aðlaga þarf kólínsýru skammt fyrir sjúklinga með ættgeng þríglyseríðhækkun í blóði samkvæmt leiðbeiningum en það gæti þurft að gefa sjúklingnum nokkuð stærri skammt en ráðlagðan 500 mg daglegan skammt.

#### Hjálparefni

Orphacol hylki innihalda laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glukósa galaktósa vanfrásög, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Fenóbarbítal og primidon sem umbrotnar að hluta til í fenóbarbítal kemur í veg fyrir virkni kólínsýru. Sjúklingar með  $3\beta$ -Hýdroxý- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-stera-oxídóredúktasaskort eða  $\Delta^4$ -3-Oxóstera-5 $\beta$ -redúktasaskort eiga ekki að nota fenóbarbítal eða primidons samhlíða notkun á kólínsýru (sjá kafla 4.3). Nota skal önnur meðferðarúrræði.

Ciclosporin breytir lyfjahvörfum kólínsýru með því að hindra upptöku og framleiðslu á gallsýru í lifrinni, ásamt því að breyta lyfhrifum með hömlun á kólesteróli 7 $\alpha$ -hýdroxýlasi. Forðast skal samtímis notkun. Ef inntaka á ciclosporin er talin nauðsynleg skal fylgjast náið með magni gallsýru í blóði og þvagi og aðlaga skal skammtastærð kólínsýru til samræmis.

Gallsýrutengiefni (kolestíramín, kólesevelam) og viss magasýrulyf (t.d. álhýdroxíð) binda gallsýrur og eyða þeim upp. Inntaka á þessum lyfjum dregur úr virkni kólínsýru. Aðskilja þarf lyfjagjöf á gallsýrutengiefnum og magasýrulyfjum frá lyfjagjöf á kólínsýru þannig að 5 klukkustundir líði á milli, óháð hvaða lyf er gefið fyrst.

Ursodeoxýkólínsýra er samkeppnishemill á frásog annarra gallsýra m.a. kólínsýru og kemur í stað þeirra í lifur og þörmum og dregur úr áhrifum neikvæðrar afturvirktrar hömlunar á samtengingu gallsýra sem verður vegna inntöku kólínsýru. Hjá sjúklingum sem er ávísað bæði úrsodeoxýkólínsýru og kólínsýru í stökum skömmtum á að gefa lyfin í sitt hvoru lagi: annað lyfið að morgni og hitt að kvöldi, ekki skiptir máli hvort lyfið er gefið á undan. Þeir sjúklingar sem hafa fengið bæði úrsodeoxýkólínsýru og kólínsýru og eiga að taka aðskilda skammta af kólínsýru og/eða úrsodeoxýkólínsýru að deginum til, eiga að taka lyfin með nokkurra klukkustunda millibili.

Áhrif matar á aðgengi kólínsýru hafa ekki verið rannsökuð. Það er fræðilega mögulegt að lyfjagjöf með mat geti aukið aðgengi kólínsýru og þolanleika.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Konur á barneignaraldri

Ekki er þörf á sérstökum getnaðarvörnum fyrir konur á barneignaraldri eða maka þeirra sem fá meðhöndlun með kólínsýru. Konur á barneignaraldri eiga að framkvæma þungunarpróf um leið og grunur um þungun vaknar.

##### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar (minna en 20 þunganir) liggja fyrir um notkun kólínsýru á meðgöngu. Í öllum þessum tilfellum komu ekki fram neinar aukaverkanir við kólínsýru og fæddust eðlileg og heilbrigð börn. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Mikilvægt er að ófrískar konur haldi meðferðinni áfram á meðgöngunni. Sem varúðarráðstöfun skal fylgjast náið með ófrískum konum og ófæddum börnum þeirra.

##### Brjóstgjöf

Kólínsýra og umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk, en við meðhöndlun með venjulegum skammti af Orphacol, er ekki vitað til um nein áhrif á nýbura/ungbörn við brjóstgjöf. Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Orphacol.

##### Frjósemi

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um áhrif kólínsýru á frjósemi. Ekki er vitað til um nein áhrif meðhöndlunar með lyfinu á frjósemi.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Kólínsýra hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi lyfsins

Vegna þess hve sjúkdómurinn er sjaldgæfur eru upplýsingar um alvarlegustu og/eða algengustu aukaverkanirnar takmarkaðar. Niðurgangur, hækkuð gildi transamínasa og kláði hefur verið tengt ofskömmtnun og gengur til baka þegar skammtar eru minnkaðir. Greint hefur verið frá myndun gallsteina í tengslum við langtímeðferð hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga.

### Tafla með aukaverkunum

Eftirfarandi tafla inniheldur lista yfir þær aukaverkanir sem fram hafa komið við meðferð með kólínsýru. Tíðni aukaverkana er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

MedDRA líffæraflokkun	Aukaverkun
Meltingarfæri	Niðurgangur
Lifur og gall	Hækkuð gildi transamínasa Gallsteinar
Húð og undirhúð	Kláði

### Lýsing á völdum aukaverkunum

Kláði og niðurgangur hafa komið fram við meðferð með Orphacol. Einkenni minnkuðu þegar dregið var úr lyfjaskammti og eru líklega tilkomin vegna ofskömmtnunar. Kanna skal hjá sjúklingum sem fá kláða og/eða viðvarandi niðurgang hvort mögulega sé um að ræða ofskömmtnun með því að kanna gallsýrustig í sermi og/eða þvagi (sjá kafla 4.9).

Gallsteinatilfelli hafa komið upp eftir langtímeðhöndlun.

### Börn

Fyrirliggjandi öryggisupplýsingar eru einkum til komnar út frá börnum. Fyrirliggjandi upplýsingar eru ekki nægar til að greina mun á öryggi kólínsýru milli aldurshópa barna eða á milli barna og fullorðna.

### Aðrir sérstakir hópar

Sjá kafla 4.2 fyrir notkun Orphacol hjá sérstökum hópum.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmtnun

Tilvik um einkenni vegna ofskömmtnunar, þ.m.t. ofskömmtnun af slynsni hafa sést. Klínísk einkenni takmörkuðust við kláða og niðurgang. Rannsóknarniðurstöður sýndu hækkun á gamma-glútamýltransferasa (GGT), transamínösum og gallsýrupéttni í sermi. Klínísk einkenni gengu til baka þegar lyfjaskammtur var minnkaður og niðurstöður rannsókna færast í eðlilegt horf.

Ef upp koma tilfelli um ofskömmtnun af slynsni skal meðferð haldið áfram á grundvelli ráðlagðs skammts eftir að klínísk einkenni eða líffræðileg afbrigði eru horfin.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

## 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Galllyf og lifrarlyf, gallskýrur og afleiður, ATC-flokkur: A05AA03

Kólínsýra er höfuðgallsýran í mannlíkamanum. Hjá sjúklingum með meðfæddan  $3\beta$ -Hýdroxý- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-stera-oxídóredúktasaskort og  $\Delta^4$ -3-Oxóstera-5 $\beta$ -redúktasaskort, er tillifun höfuðgallsýru takmörkuð eða engin. Báðir þessir meðfæddu sjúkdómar eru sérstaklega sjaldgæfir þar sem tíðni þeirra í Evrópu er 3 til 5 sjúklingar með  $3\beta$ -Hýdroxý- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-stera-oxídóredúktasaskort á hverja 10 millj. íbúa, og u.þ.b. tíu sinnum lægri tíðni á  $\Delta^4$ -3-Oxóstera-5 $\beta$ -redúktasaskorti. Ef ekkert er aðhafst verður óeðlileg gallskýrumyndun og eiturverkandi gallskýruumbrotsefni verða ríkjandi í lifur, blóði og þvagi. Grundvöllur meðhöndlunar er endumýjun á gallskýrum sem virkja gallseytingu og koma í veg fyrir myndun eittra umbrotsefna, hömlun framleiðslu eittra gallskýruumbrotsefna með neikvæðum áhrifum á kólesteról 7 $\alpha$ -hýdroxýlása, sem er hraðatakmarkandi ensímið í gallskýrusamsetningunni og bæta næringarástand sjúklingsins með því að leiðrétta vanfrásog í þörmum á fitu og fituleysanlegum vítamínum.

Greint hefur verið frá klínískri reynslu út frá litlum hópi sjúklinga og á grundvelli einstaka tilfella. Heildarfjöldi sjúklinga er lítill þar sem tilfelli eru mjög sjaldgæf. Þar sem fjöldi tilfella var mjög takmarkaður var ekki hægt að framkvæma klínískar samanburðarrannsóknir. Alls hefur verið greint frá niðurstöðum frá 60 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með kólínsýru vegna  $3\beta$ -Hýdroxý- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-stera-oxídóredúktasaskorts. Nákvæmar upplýsingar sem safnað var yfir lengri tíma um einlyfjameðferð með kólínsýru liggja fyrir vegna 14 sjúklinga sem fylgst var með í allt að 12,9 ár. Greint er frá niðurstöðum kólínsýrumeðferðar hjá sjö sjúklingum með  $\Delta^4$ -3-Oxóstera-5 $\beta$ -redúktasaskort í allt að 14 ár. Nákvæm gögn sem ná yfir meðallangan til langs tíma liggja fyrir vegna 5 sjúklinga, þar af var 1 meðhöndlaður með kólínsýru sem einlyfjameðferð. Niðurstöður sýna að kólínsýru til inntöku um munn: seinkar eða kemur í veg fyrir lifrarigræðslu, skilar eðlilegum rannsóknarniðurstöðum, lagar vefjafræðilegan skaða á lifrinni og bætir til muna öll einkenni sjúklingsins. Massagreining á þvagi á meðan kólínsýrumeðferð stendur sýnir magn kólínsýru og greinilega minnkun hennar, eða jafnvel algjört brotthvarf eittra gallskýruumbrotsefna. Þetta endurspeglar endumýjun á fljótvirkri afturverkun gallskýruefnasamsetningar og efnaskiptajafnvægi. Þar að auki var magn kólínsýru í blóði eðlilegt og magn fituleysanlegra vítamína komst í eðlilegt horf.

### Börn

Upplýsingar um klíníska reynslu sem greint er frá koma frá sjúklingum með meðfæddan  $3\beta$ -Hýdroxý- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-stera-oxídóredúktasaskort eða  $\Delta^4$ -3-Oxóstera-5 $\beta$ -redúktasaskort, þ.m.t. einkum ungbörn frá 1 mánaða aldri, börn og unglingar. Heildarfjöldi tilfella er þó mjög takmarkaður.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er og af siðfræðilegum ástæðum hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

## 5.2 Lyfjahvörf

Upptaka kólínsýru, sem er mikilvægasta gallskýran, á sér stað í dausgörm. Eftirstandandi hluta er umbreytt með afoxun 7 $\alpha$ -hýdroxý-flokksins í deoxykólínsýru (3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -díhýdroxý) með þarmagerlum. Deoxykólínsýra er aukagallsýra. Meira en 90 % af höfuð- og aukagallsýrum er endurupptekið í dausgörm með hjálp virkra flutningsefna og eru þær síðan endurfluttar í lifrina í gegnum portæð, afgangurinn er skilinn út í saur. Lítið hlutfall gallskýru skilst út í þvagi.

Ekki liggja fyrir neinar rannsóknir á lyfjahvörfum Orphacol.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. Forklínískar rannsóknir hafa þó ekki verið framkvæmdar í sama mæli og fyrir lyfjafræðileg efni þar sem kólínsýra er lífeðlisfræðilegt efni í dýrum og mönnum.

Lyfjagjöf LD<sub>50</sub> af kólínsýru í bláæð hjá músum er 350 mg/kg líkamsþyngdar. Lyfjagjöf með stungu-eða innrennslislyfi getur orsakað rauðkomarof og hjartastopp. Við inntöku um munn geta gallsýrur og sölt aðeins orsakað minniháttar eituráhrif. Inntaka um munn LD<sub>50</sub> hjá músum er 1520 mg/kg. Rannsóknir á endurteknum skömmtum hafa oft sýnt að áhrif kólínsýru geta verið þyngdartap, niðurgangur og lifrarskaði með hækkun á transamínösum. Greint hefur verið frá tilfellum um aukna þyngd lifrar og gallsteina í rannsóknum á endurteknum skömmtum þar sem kólínsýra var gefin með kólesteróli.

Kólínsýra sýndi óverulega stökkbreytingu í röð prófana á eiturverkun *in vitro*. Rannsóknir á dýrum sýndu að kólínsýra leiddi ekki til vansköpunar eða eiturverkunar á fóstur.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Innihald hylkis:  
Laktósa mónóhýdrat  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Magnesíumsterat.

Hylkisskel, Orphacol 50 mg hylki:  
Gelatín (frá nautgripum),  
Títandíoxíð (E171),  
Litarefni blátt (E132).

Hylkisskel, Orphacol 250 mg hylki:  
Gelatín (frá nautgripum),  
Títandíoxíð (E171),  
Litarefni blátt (E132),  
Gult járnóxíð (E172).

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 30°C.

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

PVC/PVDC-álþynna með 10 hylkjum.



Pakkningastærðir: 30, 60, 120.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

### Ef lyfið er notað handa börnum.

Sjá einnig kafla 4.2. Fyrir ungbörn og börn sem eiga erfitt með að gleypa hylki er hægt að opna hylkið og blanda innihaldinu út í þurrmjólk eða ávaxtasafa fyrir ungbörn. Einnig er hægt að blanda út í annan mat, svo sem ávaxtamauk eða jógúrt, en ekki liggja fyrir upplýsingar um samrýmanleika eða bragðgæði.

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Frakklandi

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

### Orphacol 50 mg hylki

EU/1/13/870/001

EU/1/13/870/002

EU/1/13/870/003

### Orphacol 250 mg hylki

EU/1/13/870/004

EU/1/13/870/005

EU/1/13/870/006

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. september 2013

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. apríl 2019

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu/>.

## VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU  
OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR  
ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT  
SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Frakklandi

## B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
  - Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi, í samræmi við viðeigandi yfirlýðing í aðildarríki, verður að innleiða, áður en lyfið er sett á markað, fræðslu og þjálfun fyrir lækna með það að markmiði að veita fræðslu um rétta skömmtun og meðferðarstjórnun í tengslum við meðferðir á meðfæddum galla í gallskýruframleiðslu vegna 3β-Hýdroxý- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-stera-oxidoreúktasaskorti eða  $\Delta^4$ -3-Oxóstera-5β-redúktasaskorti og til að upplýsa um þær áhættur sem mögulega geta falist í meðferðinni.

Fræðslu- og þjálfunaráætlun fyrir lækna skal ná yfir eftirfarandi höfuðatriði:

- Ávísun hærri skammta en lækningalegra skammta (MedDRA flokkun: lyfjaeitúráhrif)
- Hætta á gallsteinum

**E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK**

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
<p>THERAVIA skuldbindur sig til hafa eftirlit með öryggi og áhrifum hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með Orphacol úr gagnagrunni eftirlits sjúklinga og eru skráningar áritaðar af CHMP og skjalfestar í Orphacol áhættustjórnaráætluninni. Tilgangurinn með eftirlitskerfinu er að fylgjast með þeim upplýsingum sem safnast í gagnagrunninn varðandi áhrif og öryggi meðhöndlunar á meðfæddum galla á framleiðslu á gallsíru vegna 3β-Hýdroxý-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub>-stera-oxíreduktasaskorts eða Δ<sup>4</sup>-3-Oxóstera-5β-redúktasaskorts með Orphacol hjá ungbörnum, börnum, unglingum og fullorðnum, og þá einkum upplýsingar um upphafsáhrif og öryggi meðferðar með kólínsýru.</p> <p>Skýrslur um framvindu gagnagrunnsins um eftirlit sjúklinga eru yfirfamar og tilkynntar til CHMP þegar samantekt um lyfið (öryggi) og árlegt mat (áhrif og öryggi) er gerð. Framvinda og niðurstöður úr gagnagrunninum eru grundvöllur árlegs mats á ávinningi/áhættu Orphacol.</p>	<p>- Samantekt á öryggi lyfsins - Árlegt mat</p>

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Orphacol 50 mg hörð hylki  
Orphacol 250 mg hörð hylki

Kólínsýra

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 50 mg af kólínsýru.  
Hvert hylki inniheldur 250 mg af kólínsýru.

### 3. HJÁLPAEFNI

Lyfið inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil lyfs fyrir frekari upplýsingar.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 hörð hylki  
60 hörð hylki  
120 hörð hylki

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ekki tryggja lyfið.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Frakklandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**



PC {númer}  
SN {númer}  
NN {númer}

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Orphacol 50 mg hylki  
Orphacol 250 mg hylki

Kólínsýra

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

THERAVIA

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Orphacol 50 mg hörð hylki**  
**Orphacol 250 mg hörð hylki**  
Kólínsýra

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

### **Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### **Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Orphacol og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Orphacol
3. Hvernig nota á Orphacol
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Orphacol
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

## **1. Upplýsingar um Orphacol og við hverju það er notað**

Orphacol inniheldur kólínsýru, gallsýra sem við eðlilegar aðstæður er framleidd í lifrinni. Ákveðin sjúkdómseinkenni orsakast vegna galla í gallsýruframleiðslu og Orphacol er notað við meðhöndlum hjá ungbörnum frá eins mánaða til 2 ára aldurs, börnum, unglíngum og fullorðnum með þessi einkenni. Kólínsýran í Orphacol framleiðir þær gallsýrur sem skortur er á vegna galla í gallsýruframleiðslu.

## **2. Áður en byrjað er að nota Orphacol**

### **Ekki má nota Orphacol:**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir kólínsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú notar fenóbarbítal eða primidon, lyf við flogaveiki.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Meðan á meðferðinni stendur lætur læknirinn gera ýmsar rannsóknir á blóði og þvagi á mismunandi tímapunktum til að athuga hvernig líkaminn þolir lyfið og til þess geta ákvarðað nauðsynlegan skammt. Rannsóknir þarf að gera oftast ef vöxtur er hraður eða ef um veikindi er að ræða (ef þú ert t.d. með lifrarkvilla) eða ef þú ert þunguð.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Orphacol**

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sum lyf sem notuð eru til að lækka kólesterólmagn í blóði, svokölluð gallsýrubindandi lyf (cholestyramin, colestipol, colesevelam), og lyf við brjóstsviða sem innihalda ál gætu dregið úr áhrifum Orphacol. Ef þú tekur inn þessi lyf skaltu taka Orphacol að minnsta kosti 5 klukkustundum áður eða að minnsta kosti 5 klukkustundum eftir að þessi lyf eru tekin inn. Ciclosporin (lyf sem notað er til að bæla ónæmiskerfið) gæti einnig haft áhrif á virkni Orphacol. Láttu lækinn vita ef þú tekur ciclosporin.

Úrsodeoxýkólínsýra getur dregið úr áhrifum Orphacol ef lyfin eru tekin samtímis. Ef þér hefur verið ávísað úrsodeoxýkólínsýru ásamt Orphacol í stökum skömmtum, á að taka annað lyfið að morgni og hitt að kvöldi. Ef þú hefur fengið aðskilda skammta af úrsodeoxýkólínsýru og/eða Orphacol skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi hvernig standa eiga að lyfjagjöf þar sem þessi lyf verður að gefa með nokkurra klukkustunda millibili.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Leitaðu ráða hjá læknum ef þú hyggst verða þunguð. Taktu þungunarpróf um leið og grunur um þungun vaknar. Mikilvægt er að halda áfram að taka Orphacol á meðgöngu.

Ef þú verður þunguð á meðan meðferð með Orphacol stendur mun lækinn þinn taka ákvörðun um hvaða meðferð og skömmtun eigi best við í þínu tilfalli. Sem varúðarráðstöfun skal fylgjast náið með þér og ófæddu barni þínu á meðgöngunni.

Hægt er að nota Orphacol á meðan brjóstgjöf stendur. Láttu lækinn þinn vita ef þú ert með eða hyggst hafa barn á brjósti áður en þú tekur Orphacol.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum áður en önnur lyf eru tekin.

### **Akstur og notkun véla**

Ekki er gert ráð fyrir að Orphacol hafi áhrif á getu til aksturs og notkunar véla.

### **Orphacol inniheldur laktósa**

Orphacol inniheldur vissar tegundir sykurs (laktósamónóhýdrat). Ef þú hefur fengið að vita hjá lækni að þú ert með óþol fyrir vissum tegundum sykurs hafðu þá samband við lækinn þinn áður en þú tekur Orphacol.

## **3. Hvernig nota á Orphacol**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Venjulegur upphafsskammtur eru á bilinu 5 til 15 mg á hvert kíló af líkamsþyngd á hverjum degi hjá ungbörnum, börnum, unglingum og fullorðnum.

Áður en meðferð hefst mun lækinn þinn meta út frá rannsóknamiðurstöðum þínum hvaða skammtur er réttur fyrir þig. Skammturinn er síðan aðlagður af læknum í samræmi við áhrif á líkama þinn.

Orphacol-hylki skal taka inn um munn með mat á sama tíma á hverjum degi, að morgni og/eða á kvöldin. Ef þú tekur Orphacol reglulega með mat hjálpar það þér að muna að taka inn lyfið og stuðlar einnig að betri upptöku lyfsins í líkamanum. Gleypa skal hylki heil með vatni. Ekki tyggja lyfið.

Ef lækinn þinn hefur ákvarðað skammt sem gerir ráð fyrir að þú takir fleiri en eitt hylki á dag getur þú og lækinn í sameiningu ákveðið hvernig þú tekur inn skammtinn yfir daginn. Til dæmis gætir þú tekið eitt hylki á morgnana og eitt á kvöldin. Þannig geturðu tekið inn færri hylki í einu. Ekki er víst að þetta sé þó mögulegt ef þér hefur á sama tíma verið ávísað lyfi sem inniheldur úrsodeoxýkólínsýru. Ef svo er

skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi um hvernig standa eiga að gjöf úrsodeoxýkólínsýru og Orphacol þar sem þessi lyf verður að gefa með nokkurra klukkustunda millibili (sjá kafla 2).

### **Notkun handa börnum**

Fyrir ungbörn og börn sem eiga erfitt með að gleypa hylki er hægt að opna hylkin og bæta innihaldinu úti þurrmjólk, epla- eða appelsínusafa eða epla/apríkósusafa sem ætlaðir eru fyrir smábörn.

### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef stærri skammtur af Orphacol en mælt er fyrir um er tekinn skal hafa samband við læknum eins fljótt og mögulegt er. Hann mun meta út frá rannsóknarniðurstöðum þínum hvenær þér er ráðlagt að byrja á ný meðferðina með hefðbundnum skammti.

### **Ef gleymist að taka Orphacol**

Taktu næsta skammt þegar þú átt venjulega að taka hann. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

### **Ef hætt er að nota Orphacol**

Hætta er á varanlegum skaða í lifur ef þú hættir að taka Orphacol. Þú átt aldrei að hætta að taka Orphacol nema að læknsráði.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Nokkrir sjúklingar hafa fengið kláða og/eða niðurgang, þó er ekki vitað hversu líklegt er að þessi einkenni komi fyrir (ekki er hægt að meta tíðni á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga). Ef kláði og/eða niðurgangur gerir vart við sig í meira en þrjá daga hafðu þá samband við lækni.

Hjá nokkrum sjúklingum hefur verið greint frá aukningu lifrarsíma (transamínasar í sermi) meðan á meðferð með Orphacol stóð (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Læknirinn ákveður hvað eigi að gera ef þetta á við hjá þér.

Tilfelli um gallsteina hafa komið upp eftir langvarandi meðhöndlun með Orphacol.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið læknum vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Orphacol**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Orphacol eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvemig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Orphacol inniheldur

- Virka innihaldsefnið er kólínsýra.  
*Orphacol 50 mg*: Hvert hylki inniheldur 50 mg af kólínsýru.  
*Orphacol 250 mg*: Hvert hylki inniheldur 250 mg af kólínsýru.
- Önnur innihaldsefni eru:  
Innihald hylkja: Laktósa mónóhýdrat (sjá kafla 2 undir „Orphacol inniheldur laktósa“ fyrir frekari upplýsingar), vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat  
Hylkisskel:  
Orphacol 50 mg: gelatín, títaníum-díoxíð (E171), litarefni blátt (E132),  
Orphacol 250 mg: gelatín, títaníum-díoxíð (E171), litarefni blátt (E132), gult járnóxíð (E172).

### Lýsing á útliti Orphacol og pakkningastærðir

Orphacol eru fáanlegt sem hörð ílöng hylki. Hylki með 50 mg af kólínsýru eru blá og hvít og hylki með 250 mg af kólínsýru eru græn og hvít. Þau eru í þynnum og hver þynna inniheldur 10 hylki.

Pakkningastærðir eru 30, 60 og 120 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

#### Markaðsleyfishafi

THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Frakklandi

#### Framleiðandi

THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Frakklandi

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“.

Þetta þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er og af siðfræðilegum ástæðum hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu/>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.