

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Orphacol 50 mg capsule rigide  
Orphacol 250 mg capsule rigide

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Orphacol 50 mg capsule

Ogni capsula dura contiene 50 mg di acido colico.

### Orphacol 250 mg capsule

Ogni capsula dura contiene 250 mg di acido colico.

Eccipiente(i) con effetti noti: lattosio monoidrato (145,79 mg per capsula da 50 mg e 66,98 mg per capsula da 250 mg)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula dura (capsula).

### Orphacol 50 mg capsule

Capsula oblunga, opaca, bianca e blu.

### Orphacol 250 mg capsule

Capsula oblunga, opaca, bianca e verde.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Orphacol è indicato per il trattamento dei difetti congeniti della sintesi degli acidi biliari primari causati dal deficit di  $3\beta$ -idrossi- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroidi ossidoreduttasi o deficit di  $\Delta^4$ -3-ossosteroidi-5 $\beta$ -reduttasi in lattanti, bambini e adolescenti da 1 mese a 18 anni di età e negli adulti.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da un gastroenterologo/epatologo esperto o da un gastroenterologo/epatologo pediatrico nel caso di pazienti in età pediatrica.

In caso di persistente mancanza di risposta terapeutica alla monoterapia con acido colico, si devono prendere in considerazione altre possibilità di trattamento (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere monitorati nel modo seguente: ogni tre mesi nel corso del primo anno, ogni sei mesi nel corso dei tre anni successivi e in seguito annualmente (vedere quanto segue).

## Posologia

La dose deve essere adattata per ciascun paziente in un reparto specialistico secondo i profili cromatografici degli acidi biliari su sangue e/o urine.

### *Deficit di 3 $\beta$ -idrossi- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroidi ossidoreduttasi*

La dose giornaliera va da 5 a 15 mg/kg in lattanti, bambini, adolescenti e adulti. In tutti i gruppi di età la dose minima è di 50 mg e va adeguata con variazioni di 50 mg. Negli adulti la dose quotidiana non deve superare i 500 mg.

### *Deficit di $\Delta^4$ -3-ossosteroidi-5 $\beta$ -reduttasi*

La dose giornaliera va da 5 a 15 mg/kg in lattanti, bambini, adolescenti e adulti. In tutti i gruppi di età la dose minima è di 50 mg e va adeguata con variazioni di 50 mg. Negli adulti la dose quotidiana non deve superare i 500 mg.

La dose giornaliera può essere divisa se consiste di più di una capsula allo scopo di simulare la produzione continua di acido colico nel corpo e ridurre il numero di capsule assunte per ciascuna somministrazione.

Durante l'inizio della terapia e l'aggiustamento posologico i livelli di acidi biliari in siero e/o urine devono essere monitorati in modo intensivo (almeno ogni tre mesi durante il primo anno di trattamento, ogni sei mesi durante il secondo anno) utilizzando tecniche analitiche adeguate. Devono essere dosate le concentrazioni dei metaboliti anormali di acidi biliari sintetizzati nel deficit di 3 $\beta$ -idrossi- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroidi ossidoreduttasi (3 $\beta$ , 7 $\alpha$ -diidrossi- e 3 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -triidrossi-5-acido colenico) o nel deficit di  $\Delta^4$ -3-ossosteroidi-5 $\beta$ -reduttasi (3-oxo-7 $\alpha$ -idrossi- e 3-oxo-7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -diidrossi-4-acido colenico). A ogni esame, deve essere considerata la necessità di una regolazione della dose. Deve essere scelta la più bassa dose di acido colico che riduca efficacemente i metaboliti di acidi biliari il più possibile vicino allo zero.

I pazienti che in precedenza sono stati trattati con altri acidi biliari o altre preparazioni a base di acido colico devono essere attentamente monitorati allo stesso modo durante l'inizio della terapia con Orphacol. La dose deve essere regolata di conseguenza come descritto sopra.

Devono essere monitorati anche i parametri epatici, preferibilmente con maggiore frequenza rispetto ai livelli di acidi biliari in siero e/o urine. Un aumento contemporaneo di gammaglutamiltransferasi (GGT), alanina aminotransferasi (ALT) e/o degli acidi biliari nel siero oltre i livelli normali può indicare un sovradosaggio. All'inizio del trattamento con acido colico sono stati osservati transitori rialzi delle transaminasi che non indicano la necessità di ridurre la dose se la GGT non è aumentata e se i livelli di acidi biliari sierici sono ridotti o a livelli normali.

Dopo il periodo iniziale, devono essere dosati come minimo ogni anno i livelli di acidi biliari sierici e/o urinari (utilizzando tecniche analitiche adeguate) e i parametri di funzionalità epatica, con conseguente aggiustamento della dose. Per il monitoraggio della terapia durante i periodi di rapida crescita, malattia concomitante e gravidanza devono essere eseguiti esami ulteriori o con maggiore frequenza (vedere paragrafo 4.6).

## Popolazioni speciali

### *Anziani (età pari o superiore a 65 anni)*

Non c'è esperienza sui pazienti anziani. La dose di acido colico deve essere personalizzata nel singolo caso.

### *Compromissione renale*

Non sono disponibili dati sui pazienti con compromissione renale. La dose di acido colico deve essere personalizzata nel singolo caso.

### *Compromissione epatica*

Sono disponibili dati limitati sui pazienti con compromissione epatica da lieve a grave correlata al deficit di  $3\beta$ -idrossi- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroidi ossidoreduttasi o deficit di  $\Delta^4$ -3-ossosteroidi- $5\beta$ -reduttasi. Ci si attende che i pazienti presentino un certo grado di compromissione epatica alla diagnosi che migliora con la terapia con acido colico. La dose di acido colico deve essere personalizzata nel singolo caso.

Non esiste esperienza nei pazienti con compromissione epatica dovuta a cause diverse dal deficit di  $3\beta$ -idrossi- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroidi ossidoreduttasi o deficit di  $\Delta^4$ -3-ossosteroidi- $5\beta$ -reduttasi e non è possibile fornire raccomandazioni sulla dose. I pazienti con compromissione epatica devono essere strettamente monitorati (vedere paragrafo 4.4).

#### *Ipertrigliceridemia familiare.*

È presumibile che i pazienti con nuova diagnosi o anamnesi di ipertrigliceridemia familiare assorbano poco l'acido colico nell'intestino. La dose di acido colico per i pazienti con ipertrigliceridemia familiare andrà stabilita e adeguata come descritto, ma può essere necessaria e sicura una dose elevata, in particolare superiore al limite di 500 mg/die per i pazienti adulti.

#### *Popolazione pediatrica*

La terapia con acido colico è stata usata per i lattanti dall'età di 1 mese e per bambini e adolescenti. Le raccomandazioni di dosaggio riflettono l'utilizzo in questa popolazione. La dose quotidiana nei lattanti da 1 mese a 2 anni di età, bambini e adolescenti va da 5 a 15 mg/kg e deve essere personalizzata nel singolo caso.

#### Modo di somministrazione

Le capsule di Orphacol devono essere assunte con gli alimenti approssimativamente alla stessa ora ogni giorno, al mattino e/o alla sera. La somministrazione con gli alimenti può aumentare la biodisponibilità dell'acido colico e migliorare la tollerabilità. Orari di somministrazione regolari e fissi migliorano l'adesione alla terapia da parte del paziente o di chi si occupa di lui. Le capsule devono essere ingoiate intere con acqua senza masticarle.

Nel caso di lattanti e bambini che non possono ingoiare le capsule, le capsule possono essere aperte e il loro contenuto aggiunto a latte per bambini o succo. Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso concomitante di fenobarbitale e primidone con acido colico (vedere paragrafo 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Sono stati segnalati casi di epatotossicità grave, compresi casi con esito fatale, durante l'uso di acido colico. Il trattamento con acido colico nei pazienti con compromissione epatica pre-esistente, deve essere somministrato sotto stretto monitoraggio e, in tutti i pazienti, deve essere sospeso in caso di anomala funzione epatocellulare se questa, dalle misurazioni del tempo di protrombina, non migliora entro tre mesi dall'inizio del trattamento con acido colico. Deve essere osservata una riduzione concomitante degli acidi biliari totali urinari. Il trattamento deve essere sospeso prima se vi sono indicatori evidenti di una grave compromissione epatica.

#### Ipertrigliceridemia familiare

I pazienti con un'ipertrigliceridemia familiare di nuova diagnosi o con anamnesi familiare per questa malattia possono assorbire scarsamente l'acido colico dall'intestino. La dose di acido colico in questi pazienti deve essere stabilita e adeguata come descritto ma potrebbe essere necessaria una dose elevata, in particolare superiore al limite di 500 mg al giorno per i pazienti adulti.

### Eccipienti

Le capsule di Orphacol contengono lattosio. I pazienti con rari disturbi ereditari di intolleranza al galattosio, il deficit totale di lattasi o il malassorbimento glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Il fenobarbitale e il primidone, che è parzialmente metabolizzato in fenobarbitale, antagonizzano l'effetto dell'acido colico. L'uso di fenobarbitale o primidone è controindicato in pazienti con deficit di  $3\beta$ -idrossi- $\Delta^5$ - $C_{27}$ -steroidi ossidoreduttasi o di  $\Delta^4$ -3-ossosteroidi-5 $\beta$ -reduttasi trattati con acido colico (vedere paragrafo 4.3). Devono essere utilizzati trattamenti alternativi.

La ciclosporina altera la farmacocinetica dell'acido colico inibendo la captazione epatica e la secrezione epatobiliare degli acidi biliari e anche la sua farmacodinamica inibendo la colesterolo  $7\alpha$ -idrossilasi. La somministrazione contemporanea deve essere evitata. Se la somministrazione di ciclosporina è considerata necessaria devono essere monitorati strettamente i livelli di acidi biliari nel siero e nelle urine e la dose di acido colico deve essere adeguata di conseguenza.

I sequestranti degli acidi biliari (colestiramina, colestipolo, colesevelam) e alcuni antiacidi (p.es. idrossido di alluminio) legano gli acidi biliari e portano alla loro eliminazione. Ci si attende che la somministrazione di questi prodotti medicinali riduca l'effetto dell'acido colico. La dose di sequestranti degli acidi biliari o di antiacidi deve essere separata dalla dose di acido colico da un intervallo di cinque ore, indipendentemente da quale prodotto medicinale sia somministrato per primo.

L'acido ursodesossicolico inibisce in modo competitivo l'assorbimento di altri acidi biliari, compreso l'acido colico e li sostituisce nel pool enteroepatico, riducendo l'efficacia dell'inibizione con feedback negativo sulla sintesi dell'acido biliare fornita dall'acido colico orale. Per i pazienti a cui viene prescritta una combinazione di acido ursodesossicolico e acido colico a dosi singole, la somministrazione di entrambi i medicinali deve avvenire separatamente: un prodotto deve essere somministrato al mattino e l'altro alla sera, indipendentemente da quale viene somministrato per primo. Per tali pazienti, ai quali è prescritta una combinazione di acido ursodesossicolico e acido colico in dosi separate di acido colico e/o acido ursodesossicolico durante il giorno, la somministrazione di questi medicinali deve avvenire a varie ore di distanza.

L'effetto del cibo sulla biodisponibilità dell'acido colico non è stato studiato. Esiste una possibilità teorica che la somministrazione di cibo possa aumentare la biodisponibilità dell'acido colico e migliorare la tollerabilità.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne potenzialmente fertili

Non sono necessarie misure contraccettive per donne potenzialmente fertili trattate con acido colico o per i loro partner. Le donne potenzialmente fertili devono eseguire un test di gravidanza appena si sospetta la gravidanza stessa.

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di acido colico in donne in gravidanza sono in numero limitato (meno di 20 gravidanze portate a termine). Le gravidanze esposte non hanno mostrato reazioni avverse all'acido colico e sono nati bambini normali e sani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

È estremamente importante che le donne in gravidanza continuino la loro terapia durante la gravidanza stessa. Come misura precauzionale le donne in gravidanza e i feti devono essere strettamente monitorati.

### Allattamento

L'acido colico e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno, ma non è stato dimostrato alcun effetto di Orphacol assunto a dosi terapeutiche su neonati/lattanti allattati da donne trattate. Orphacol può essere usato durante l'allattamento.

### Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti dell'acido colico sulla fertilità. A dosi terapeutiche non si presume alcun effetto sulla fertilità.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

L'acido colico non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

A causa della rarità della malattia, le informazioni riguardanti le reazioni avverse più serie e/o che si verificano più frequentemente sono limitate. Diarrea, aumento delle transaminasi e prurito sono stati associati a sovradosaggio e sono scomparsi dopo la riduzione della dose. In un numero molto limitato di pazienti è stato segnalato lo sviluppo di calcoli biliari associato al trattamento a lungo termine.

### Elenco tabulato delle reazioni avverse

La tabella seguente elenca le reazioni avverse osservate in letteratura durante il trattamento con acido colico. La frequenza di queste reazioni non è nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Patologie gastrointestinali	Diarrea
Patologie epatobiliari	Aumento delle transaminasi Calcoli biliari
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Durante il trattamento con Orphacol è stata osservata la comparsa di prurito e/o diarrea. Queste reazioni sono diminuite dopo la riduzione di dosaggio e suggeriscono un sovradosaggio. Nei pazienti con prurito e/o diarrea persistente deve essere indagata la possibilità di un sovradosaggio con un test degli acidi biliari sierici e/o urinari (vedere paragrafo 4.9).

Dopo terapie di lungo termine sono stati osservati calcoli biliari.

### Popolazione pediatrica

Le informazioni relative alla sicurezza qui presentate provengono prevalentemente da pazienti pediatrici. I dati a disposizione in letteratura non sono sufficienti per rilevare una differenza nella sicurezza all'interno dei gruppi di età pediatrici o tra pazienti pediatrici e adulti.

### Altre popolazioni speciali

Consultare il paragrafo 4.2 per l'uso di Orphacol nelle popolazioni speciali.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

#### 4.9 Sovradosaggio

Sono stati riferiti episodi di sovradosaggio sintomatici, compreso il sovradosaggio accidentale. Le caratteristiche cliniche si limitavano a prurito e diarrea. I test di laboratorio mostravano aumenti dei livelli di gammaglutamiltransferasi sierica (GGT), transaminasi e acidi biliari sierici. La riduzione della dose ha comportato la risoluzione dei segni clinici e la correzione di parametri di laboratorio anormali.

In caso di sovradosaggio accidentale si deve continuare il trattamento alla dose raccomandata dopo la normalizzazione dei segni clinici e/o delle anomalie biologiche.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia biliare, acidi biliari e derivati, codice ATC: A05AA03

L'acido colico è l'acido biliare primario prevalente negli esseri umani. Nei pazienti con deficit congenito di  $3\beta$ -idrossi- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroidi ossidoreduttasi o deficit di  $\Delta^4$ -3-ossosteroidi- $5\beta$ -reduttasi la biosintesi degli acidi biliari primari è ridotta o assente. Entrambe queste malattie congenite sono estremamente rare, con una prevalenza in Europa di circa 3-5 pazienti con deficit di  $3\beta$ -idrossi- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroidi ossidoreduttasi per 10 milioni di abitanti e una prevalenza stimata dieci volte inferiore per il deficit di  $\Delta^4$ -3-ossosteroidi- $5\beta$ -reduttasi. In assenza di terapia, nel fegato, nel siero e nelle urine prevalgono i metaboliti non fisiologici degli acidi biliari ad azione colestatica ed epatotossici. Il razionale della terapia consiste in: ripristino della componente del flusso biliare dipendente dagli acidi biliari che permetta a sua volta il ripristino della secrezione biliare e dell'eliminazione biliare dei metaboliti tossici; inibizione della produzione dei metaboliti tossici degli acidi biliari con un feedback negativo sulla colesterolo  $7\alpha$ -idrossilasi, che rappresenta l'enzima limitante della sintesi degli acidi biliari stessi; miglioramento delle condizioni nutrizionali del paziente con la correzione del malassorbimento intestinale dei grassi e delle vitamine liposolubili.

In letteratura vengono riferite esperienze cliniche su piccole coorti di pazienti e singoli casi clinici; il numero assoluto di pazienti è piccolo a causa della rarità di queste malattie. Questa rarità inoltre ha reso impossibile effettuare studi clinici controllati. In generale, in letteratura sono descritti i risultati del trattamento con acido colico in circa 60 pazienti con deficit di  $3\beta$ -idrossi- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroidi ossidoreduttasi. Sono disponibili i dati dettagliati a lungo termine sul trattamento con acido colico in monoterapia di 14 pazienti seguiti fino a un massimo di 12,9 anni. In letteratura sono descritti i risultati del trattamento con acido colico in 7 pazienti con deficit di  $\Delta^4$ -3-ossosteroidi- $5\beta$ -reduttasi seguiti fino a un massimo di 14 anni. Per 5 di questi pazienti, uno dei quali è stato trattato con monoterapia a base di acido colico, sono disponibili dati dettagliati a medio e a lungo termine. La terapia orale con acido colico si è dimostrata in grado di: ritardare o evitare la necessità di trapianto del fegato; riportare alla normalità i parametri di laboratorio; migliorare le lesioni istologiche del fegato e migliorare significativamente tutti i sintomi del paziente. L'analisi con spettrometria di massa delle urine durante la terapia con acido colico mostra la presenza di acido colico e una marcata riduzione o anche una completa eliminazione dei metaboliti tossici degli acidi biliari. Questo riflette il ripristino di un efficace controllo di feedback della sintesi degli acidi biliari e di un equilibrio metabolico. Inoltre, la concentrazione ematica di acido colico è risultata normale e le vitamine liposolubili sono rientrate ai livelli normali.

#### Popolazione pediatrica

L'esperienza clinica descritta in letteratura proviene da popolazioni di pazienti con deficit congenito di 3 $\beta$ -idrossi- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroidi ossidoreduttasi o di  $\Delta^4$ -3-ossosteroidi-5 $\beta$ -reduttasi che comprende principalmente lattanti a partire da 1 mese di età, bambini e adolescenti. I numeri assoluti dei casi, tuttavia, sono piccoli.

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia e per motivi etici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

L'acido colico, un acido biliare primario, viene parzialmente assorbito nell'ileo. La parte residua viene trasformata per riduzione del gruppo ossidrilico 7 $\alpha$  ad acido desossicolico (3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -diidrossi) da parte dei batteri intestinali. L'acido desossicolico è un acido biliare secondario. Più del 90% degli acidi biliari primari e secondari è riassorbito nell'ileo da parte di un trasportatore specifico attivo e questi vengono nuovamente inviati al fegato tramite la vena porta; il resto viene escreto con le feci. Una piccola frazione degli acidi biliari viene escreta con le urine.

Non è disponibile nessun dato da studi di farmacocinetica su Orphacol.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Gli studi tuttavia non sono stati condotti con lo stesso livello di dettaglio dei farmaci dato che l'acido colico è una sostanza fisiologica in animali ed esseri umani.

La LD<sub>50</sub> endovenosa nei topi è di 350 mg/kg di peso corporeo. La somministrazione parenterale può causare emolisi e arresto cardiaco. Somministrati per via orale gli acidi e i sali biliari generalmente hanno soltanto un minimo potenziale di tossicità. La LD<sub>50</sub> orale nei topi è 1520 mg/kg. In studi con dosi ripetute gli effetti dell'acido colico descritti frequentemente comprendevano diminuzione del peso corporeo, diarrea e danno epatico con aumento delle transaminasi. L'aumento del peso del fegato e calcoli biliari sono stati descritti negli studi con dosi ripetute nei quali l'acido colico era somministrato in associazione a colesterolo.

L'acido colico ha mostrato un'attività mutagena non significativa in una batteria di test di genotossicità effettuati *in vitro*. Gli studi sugli animali hanno mostrato che l'acido colico non induce alcun effetto teratogeno o tossicità fetale.

# **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

Contenuto delle capsule:  
lattosio monoidrato,  
silice colloidale anidra,  
magnesio stearato.

Rivestimento della capsula di Orphacol 50 mg:  
gelatina (di origine bovina),  
biossido di titanio (E171),

carminio indaco (E132).

Rivestimento della capsula di Orphacol 250 mg:  
gelatina (di origine bovina),  
biossido di titanio (E171),  
carminio indaco (E132),  
ossido di ferro giallo (E172).

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVDC/alluminio con 10 capsule.  
Dimensioni delle confezioni: 30, 60, 120.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### Uso nella popolazione pediatrica

Vedere anche il paragrafo 4.2. Nel caso di lattanti e bambini che non possono ingoiare le capsule, le capsule possono essere aperte e il loro contenuto aggiunto a latte per bambini o a succo di mela/arancia o mela/albicocca per bambini. Altri cibi, come la composta di frutta o lo yogurt, possono essere adatti per la somministrazione ma non sono disponibili dati di compatibilità o palatabilità.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Francia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### Orphacol 50 mg capsule:

EU/1/13/870/001  
EU/1/13/870/002  
EU/1/13/870/003

Orphacol 250 mg capsule:

EU/1/13/870/004

EU/1/13/870/005

EU/1/13/870/006

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 12 settembre 2013

Data del rinnovo più recente: 24 aprile 2019

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Francia

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, in accordo con le autorità competenti degli Stati membri, deve implementare, prima dell'immissione in commercio, un programma educativo per i medici volto a fornire materiale educativo sulla corretta diagnosi e sulla gestione terapeutica del trattamento di anomalie congenite nella sintesi di acidi biliari primari a causa di deficit di  $3\beta$ -idrossi- $\Delta^5$ - $C_{27}$ -steroidi ossidoreduttasi o di deficit di  $\Delta^4$ -3-ossosteroidi- $5\beta$ -reduttasi e fornire informazioni sui rischi previsti e potenziali associati al trattamento.

Il programma educativo per i medici deve contenere i seguenti elementi chiave:

- prescrizione di una dose superterapeutica (termine MedRA: tossicità al farmaco)

- rischio di calcoli biliari

**E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
<p>Il THERAVIA si impegna a monitorare la sicurezza e l'efficacia in pazienti trattati con Orphacol sulla base di una banca dati di sorveglianza dei pazienti il cui protocollo è stato sottoscritto dal CHMP ed è documentato nel RMP di Orphacol.</p> <p>Gli obiettivi di questo programma di sorveglianza consistono nel monitorare i dati raccolti sull'efficacia e sulla sicurezza del trattamento di anomalie congenite nella sintesi di acidi biliari primari a causa di deficit di <math>3\beta</math>-idrossi-<math>\Delta^5</math>-<math>C_{27}</math>-steroidi ossidoreduttasi o di deficit di <math>\Delta^4</math>-3-ossosteroidi-<math>5\beta</math>-reduttasi con Orphacol in neonati, bambini, adolescenti e adulti.</p> <p>Rapporti relativi al progresso del reclutamento dei pazienti per la banca dati di sorveglianza saranno analizzati e riferiti al CHMP al momento della presentazione degli PSUR (per la sicurezza) e dei riesami annuali (per l'efficacia e la sicurezza). Il progresso e i risultati ricavati dalla banca dati formeranno la base dei riesami annuali del profilo di rischio/beneficio di Orphacol.</p>	<p>- PSUR - riesame annuale</p>

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **CARTONE**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Orphacol 50 mg capsule rigide  
Orphacol 250 mg capsule rigide  
Acido colico

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula dura contiene 50 mg di acido colico.  
Ogni capsula dura contiene 250 mg di acido colico.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 capsule rigide  
60 capsule rigide  
120 capsule rigide

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Non masticare.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARI(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Francia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC {numero}  
SN {numero}  
NN {numero}

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Orphacol 50 mg capsule  
Orphacol 250 mg capsule  
Acido colico

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

THERAVIA

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Orphacol 50 mg capsule rigide Orphacol 250 mg capsule rigide Acido colico

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Orphacol e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Orphacol
3. Come prendere Orphacol
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Orphacol
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Orphacol e a cosa serve**

Orphacol contiene acido colico, un acido biliare normalmente prodotto dal fegato. Alcune malattie sono causate da difetti della produzione di acidi biliari e Orphacol è usato per curare lattanti da 1 mese a 2 anni di età, bambini, adolescenti e adulti con queste malattie. L'acido colico contenuto in Orphacol sostituisce gli acidi biliari mancanti a causa del difetto di produzione degli acidi biliari stessi.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Orphacol**

##### **Non prenda Orphacol**

- se è allergico all'acido colico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se Lei sta assumendo fenobarbitale o primidone, una medicina per curare l'epilessia.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Durante il trattamento, il medico svolgerà vari esami del sangue e delle urine in tempi diversi per vedere in che modo il suo organismo reagisce al medicinale e per aiutare a calcolare la dose di cui ha bisogno. Se è in rapida crescita o se si ammala (ad es. se ha problemi al fegato) saranno necessari esami più frequenti.

##### **Altri medicinali e Orphacol**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Alcune medicine utilizzate per ridurre i livelli di colesterolo, cosiddetti sequestranti biliari (colestiramina, colestipolo, colesvelam) e i medicinali usati per curare il bruciore di stomaco contenenti alluminio,

possono ridurre l'effetto di Orphacol. Se Lei assume questi medicinali, prenda Orphacol almeno 5 ore prima o almeno 5 ore dopo l'assunzione degli altri medicinali. Anche la ciclosporina (una medicina usata per inibire il sistema immunitario) può modificare l'effetto di Orphacol. Informi il medico se Lei sta assumendo ciclosporina.

L'acido ursodesossicolico può ridurre l'effetto di Orphacol se entrambi i medicinali vengono assunti nello stesso momento. Se le viene prescritto acido ursodesossicolico insieme a Orphacol a dosi singole, prenda un medicinale al mattino e l'altro alla sera. Se le vengono prescritte dosi separate di acido ursodesossicolico e/o Orphacol, chiedi consiglio al medico o al farmacista sulla corretta sequenza di assunzione poiché questi medicinali devono essere somministrati a varie ore di distanza.

### **Gravidanza e allattamento**

Chiedi consiglio al medico se sta pianificando una gravidanza. Faccia un test di gravidanza appena sospetta di essere in gravidanza. È molto importante continuare a prendere Orphacol durante la gravidanza. Se è in corso una gravidanza durante la terapia con Orphacol il medico deciderà quale trattamento e dose sono migliori nella Sua situazione. In via precauzionale Lei e il bambino dovete essere attentamente monitorati durante la gravidanza.

Orphacol può essere usato durante l'allattamento con latte materno. Prima di iniziare a prendere Orphacol comunichi al medico se Lei ha in programma di allattare o se sta allattando con latte materno. Chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Orphacol verosimilmente non ha effetti sulla capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

### **Orphacol contiene lattosio**

Orphacol contiene un certo zucchero (lattosio monoidrato). Se il medico Le ha detto che Lei è intollerante verso alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere Orphacol.

## **3. Come prendere Orphacol**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose abituale è da 5 a 15 mg per kg di peso corporeo ogni giorno in lattanti, bambini, adolescenti e adulti.

Prima della terapia il medico farà una verifica delle analisi di laboratorio per stabilire la dose corretta per Lei. La dose, quindi, sarà ulteriormente aggiustata dal medico a seconda della risposta dell'organismo.

Le capsule di Orphacol devono essere assunte per via orale con gli alimenti approssimativamente alla stessa ora ogni giorno, al mattino e/o alla sera. Prendere Orphacol a intervalli regolari con il cibo. La aiuterà a ricordarsi di prendere questo medicinale e può aiutare l'organismo ad assorbirlo meglio. Le capsule devono essere deglutite intere con acqua. Non masticarle.

Se il medico ha prescritto una dose che richiede l'assunzione più di una capsula al giorno, Lei e il medico potete decidere come questa dose andrà assunta durante il giorno. Lei potrà, per esempio, prendere una capsula al mattino e una alla sera. In questo modo dovrà prendere meno capsule alla volta. Tuttavia questo potrebbe non essere possibile se le è stato prescritto contemporaneamente un altro medicinale contenente acido ursodesossicolico. In questo caso, deve chiedere consiglio al medico o farmacista sulla corretta sequenza di assunzione poiché l'acido ursodesossicolico e Orphacol devono essere somministrati a varie ore di distanza (vedere paragrafo 2).

### **Uso nei bambini**

Per neonati e bambini che non possono deglutire le capsule, le capsule possono essere aperte e il loro contenuto aggiunto a latte per bambini o a succo di mela/arancia o mela/albicocca per bambini.

### **Se prende più Orphacol di quanto deve**

Se Lei ha preso più Orphacol di quanto deve contatti il medico prima possibile. Lui valuterà le analisi di laboratorio e La consiglierà su quando riprendere la terapia alla dose normale.

### **Se dimentica di prendere Orphacol**

Prenda la dose successiva quando la dovrebbe assumere normalmente. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se interrompe il trattamento con Orphacol**

Se Lei sospende la terapia con Orphacol c'è il rischio di danneggiare il fegato in modo irreversibile. Lei non deve mai smettere di prendere Orphacol a meno che il medico non Le consigli di farlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni pazienti hanno sofferto di prurito e/o diarrea, tuttavia non è noto qual è la probabilità che questo avvenga (la frequenza non si può stimare dai dati disponibili). Informi il medico se il prurito e/o la diarrea durano più di tre giorni.

Per vari pazienti è stato segnalato un aumento degli enzimi epatici (transaminasi sieriche) durante il trattamento con Orphacol (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Il medico deciderà cosa fare se questo accade.

Dopo una terapia a lungo termine con Orphacol sono stati descritti calcoli biliari.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il [sistema nazionale di segnalazione](#) riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Orphacol**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sul blister dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Orphacol**

- Il principio attivo è l'acido colico.

*Orphacol 50 mg: ogni capsula dura contiene 50 mg di acido colico.*

*Orphacol 250 mg: ogni capsula dura contiene 250 mg di acido colico.*

- Gli altri eccipienti sono:

Contenuto delle capsule: lattosio monoidrato (per maggiori informazioni vedere paragrafo 2 in "Orphacol contiene lattosio"), silice colloidale anidra, magnesio stearato

Rivestimento della capsula:

Orphacol 50 mg: gelatina, biossido di titanio (E171), carminio indaco (E132);

Orphacol 250 mg: gelatina, biossido di titanio (E171), carminio indaco (E132), ossido di ferro giallo (E172).

### **Descrizione dell'aspetto di Orphacol e contenuto della confezione**

Orphacol è disponibile in capsule rigide di forma oblunga. Le capsule di 50 mg di acido colico sono blu e bianche e le capsule di 250 mg di acido colico sono verdi e bianche. Esse sono contenute in blister di 10 capsule ciascuno.

Le confezioni sono disponibili in pacchetti da 30, 60 e 120 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

#### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Francia

#### Produttore

THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

THERAVIA

Tél/Tel: +32 (0)2 808 2973  
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: 08001090001  
question@theravia.com

#### **Nederland**

THERAVIA  
Tel : +31 (0)20 208 2161  
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

**Italia**

THERAVIA  
Tel : 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

**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

**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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia e per motivi etici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.