

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Orphacol 50 mg harde capsules
Orphacol 250 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Orphacol 50 mg capsules
Elke harde capsule bevat 50 mg cholzuur.

Orphacol 250 mg capsules
Elke harde capsule bevat 250 mg cholzuur.

Hulpstof(fen) met bekend effect: lactosemonohydraat (145,79 mg per capsule van 50 mg en 66,98 mg per capsule van 250 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

Orphacol 50 mg capsules
Langwerpige, ondoorzichtige, blauwwitte capsule.

Orphacol 250 mg capsules
Langwerpige, ondoorzichtige, groenwitte capsule.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orphacol is geïndiceerd voor de behandeling van aangeboren defecten in de primaire galzuursynthese als gevolg van 3β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-oxidoreductasedeficiëntie of Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reductasedeficiëntie bij zuigelingen, kinderen en adolescenten van 1 maand tot 18 jaar en bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld en gecontroleerd door een ervaren gastro-enteroloog/hepatoloog of een kindergastro-enteroloog/kinderhepatoloog als het gaat om pediatrische patiënten.

Indien een therapeutische respons op cholzuur als monotherapie uitblijft, moeten andere behandelingsopties worden overwogen (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten als volgt worden gecontroleerd: tijdens het eerste jaar elke drie maanden, tijdens de volgende drie jaar elke zes maanden en daarna eenmaal per jaar (zie hieronder).

Dosering

De dosering moet voor elke patiënt op een gespecialiseerde afdeling worden aangepast in overeenstemming met de chromatografische galzuurprofielen in bloed en/of urine.

3 β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroïd-oxidoreductasedeficiëntie

De dagelijkse dosis varieert van 5 tot 15 mg/kg bij zuigelingen, kinderen, adolescenten en volwassenen. De minimumdosis voor alle leeftijdsgroepen is 50 mg en de dosis wordt in stappen van 50 mg aangepast. Voor volwassenen mag de dagelijkse dosis niet hoger zijn dan 500 mg.

Δ^4 -3-oxosteroïd-5 β -reductasedeficiëntie

De dagelijkse dosis varieert van 5 tot 15 mg/kg bij zuigelingen, kinderen, adolescenten en volwassenen. De minimumdosis voor alle leeftijdsgroepen is 50 mg en de dosis wordt in stappen van 50 mg aangepast. Voor volwassenen mag de dagelijkse dosis niet hoger zijn dan 500 mg.

Als de dagdosis uit meer dan één capsule bestaat, kan deze over meerdere doses worden verdeeld om de voortdurende aanmaak van cholsuur in het lichaam na te bootsen en het aantal capsules te verminderen dat per toediening moet worden ingenomen.

Tijdens het instellen van de therapie en het aanpassen van de dosering dienen de galzuurconcentraties in serum en/of urine intensief te worden gecontroleerd (minimaal elke drie maanden tijdens het eerste behandelingsjaar en elke zes maanden tijdens het tweede) met behulp van geschikte analysetechnieken. Ook moet de concentratie worden bepaald van de abnormale galzuurmetabolieten die bij 3 β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroïd-oxidoreductasedeficiëntie (3 β , 7 α -dihydroxy- en 3 β , 7 α , 12 α -trihydroxy-5-cholenoïnezuur) of bij Δ^4 -3-oxosteroïd-5 β -reductasedeficiëntie (3-oxo-7 α -hydroxy- en 3-oxo-7 α , 12 α -dihydroxy-4-cholenoïnezuur) worden gesynthetiseerd. Bij elk onderzoek moet worden overwogen of de dosering moet worden aangepast. De laagste dosis cholsuur die de galzuurmetabolieten effectief vermindert tot zo dicht mogelijk bij nul, dient te worden gekozen.

Patiënten die eerder zijn behandeld met andere galzuren of andere cholsuurpreparaten moeten tijdens het instellen van behandeling met Orphacol op dezelfde wijze zorgvuldig worden gecontroleerd. De dosering moet dienovereenkomstig worden aangepast, zoals hierboven beschreven.

De leverparameters dienen eveneens te worden gecontroleerd, bij voorkeur frequenter dan de galzuurconcentraties in serum en/of urine. Gelijkijdige verhoging van gammaglutamyltransferase (GGT) in serum, alanineaminotransferase (ALAT) en/of galzuren in serum boven de normale waarden kunnen op overdosering wijzen. Tijdelijke verhogingen van transaminasen bij aanvang van de cholsuurbehandeling zijn waargenomen en zijn geen aanwijzing voor een noodzakelijke verlaging van de dosering, als GGT niet verhoogd is en als galzuurconcentraties in serum dalen of binnen het normale bereik liggen.

Na de instellingsperiode moeten galzuurconcentraties in serum en urine (met behulp van geschikte analysetechnieken) en leverparameters ten minste eenmaal per jaar worden bepaald, waarna de dosering dienovereenkomstig wordt aangepast. Tijdens perioden van snelle groei, gelijkijdige ziekte en zwangerschap dienen aanvullende en frequentere onderzoeken te worden verricht om de behandeling te controleren (zie rubriek 4.6).

Speciale populaties

Oudere patiënten (≥65 jaar)

Er is geen ervaring met oudere patiënten. De dosering van cholsuur moet individueel worden aangepast.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met nierfunctiestoornis. De dosering van cholsuur moet individueel worden aangepast.

Leverfunctiestoornis

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met lichte tot ernstige leverfunctiestoornis gerelateerd aan 3β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroïd-oxidoreductasedeficiëntie of Δ^4 -3-oxosteroïd-5 β -reductasedeficiëntie. Patiënten presenteren zich bij de diagnose naar verwachting met een min of meer gestoorde leverfunctie, die tijdens de behandeling met cholzuur verbetert. De dosering van cholzuur moet individueel worden aangepast.

Er is geen ervaring met patiënten met een leverfunctiestoornis die niet het gevolg is van 3β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroïd-oxidoreductasedeficiëntie of Δ^4 -3-oxosteroïd-5 β -reductasedeficiëntie. Voor deze patiënten kan geen aanbeveling voor de dosering worden gedaan. Patiënten met leverfunctiestoornis dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Familiaire hypertriglyceridemie

Patiënten met pas gediagnosticeerde familiale hypertriglyceridemie of bij wie deze aandoening in de familie voorkomt, nemen cholzuur waarschijnlijk slecht op uit de darm. De dosering van cholzuur voor patiënten met familiale hypertriglyceridemie dient te worden vastgesteld en aangepast zoals beschreven, maar een verhoogde dosering, duidelijk hoger dan de limiet van 500 mg per dag voor volwassen patiënten, kan nodig en veilig zijn.

Pediatrische patiënten

Cholzuurtherapie is toegepast bij zuigelingen vanaf een leeftijd van één maand en op kinderen en adolescenten. De aanbevelingen voor de dosering weerspiegelen het gebruik in deze populatie. De dagelijkse dosis voor zuigelingen van 1 maand tot 2 jaar, kinderen en adolescenten varieert van 5 tot 15 mg/kg en moet voor elke patiënt individueel worden aangepast.

Wijze van toediening

Orphacol-capsules moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip ('s ochtends en/of 's avonds) worden ingenomen met voedsel. Inname met voedsel kan de biologische beschikbaarheid van cholzuur vergroten en de verdraagbaarheid verbeteren. Regelmatige en vaste tijden van toediening bevorderen de therapietrouw van de patiënt of verzorger. De capsules moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt, zonder erop te kauwen.

Voor zuigelingen en kinderen die geen capsules kunnen slikken, kunnen de capsules geopend worden en kan de inhoud aan flesvoeding voor baby's of aan sap worden toegevoegd. Zie rubriek 6.6 voor aanvullende informatie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik van fenobarbital en primidon met cholzuur (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gevallen van ernstige hepatotoxiciteit, waaronder gevallen met een dodelijke afloop, zijn gemeld bij gebruik van cholzuur. De behandeling met cholzuur bij patiënten met een bestaande leverfunctiestoornis moet nauwgezet worden gevolgd en bij alle patiënten worden stopgezet als een abnormale hepatocellulaire functie, afgemeten aan de protrombintijd, niet verbetert binnen drie maanden nadat de cholzuurbehandeling is ingesteld. Er moet een gelijktijdige daling van de totale galzuren in urine worden waargenomen. De behandeling moet eerder worden stopgezet, als er duidelijke aanwijzingen voor ernstige leverinsufficiëntie zijn.

Familiaire hypertriglyceridemie

Patiënten met pas gediagnosticeerde familiale hypertriglyceridemie of bij wie deze aandoening in de familie voorkomt, nemen cholzuur mogelijk slecht op uit de darm. Voor dergelijke patiënten dient de dosering van cholzuur te worden vastgesteld en aangepast zoals beschreven, maar een verhoogde dosering, duidelijk hoger dan de limiet van 500 mg per dag voor volwassen patiënten, kan nodig zijn.

Hulpstoffen

Orphacol-capsules bevatten lactose. Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt door patiënten met de zeldzame erfelijke aandoening galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Fenobarbital en primidon, dat deels tot fenobarbital wordt gemetaboliseerd, kan het effect van cholzuur tegenwerken. Het gebruik van fenobarbital en primidon is gecontra-indiceerd bij patiënten met 3β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroïd-oxidoreductasedeficiëntie of Δ^4 -3-oxosteroïd-5 β -reductasedeficiëntie die met cholzuur worden behandeld (zie rubriek 4.3). Er dienen alternatieve behandelingen te worden gebruikt.

Ciclosporine wijzigt de farmacokinetiek van cholzuur, doordat het de hepatische opname en hepatobiliaire secretie van galzuren remt. Ciclosporine wijzigt ook de farmacodynamiek van cholzuur, doordat het cholesterol-7 α -hydroxylase remt. Gelijktijdige toediening moet worden vermeden. Als toediening van ciclosporine noodzakelijk wordt geacht, dienen de galzuurconcentraties in serum en urine nauwlettend te worden gecontroleerd en moet de dosering van cholzuur dienovereenkomstig worden aangepast.

Galzuurbindende middelen (colestyramine, colestipol, colesevelam) en bepaalde maagzuurremmers (bv. aluminiumhydroxide) binden galzuren en zorgen voor de eliminatie ervan. Toediening van deze geneesmiddelen zal naar verwachting het effect van cholzuur verminderen. Tussen de dosis galzuurbindende middelen of maagzuurremmers en de dosis cholzuur moet een tussentijd van 5 uur liggen. Het is daarbij niet van belang welk geneesmiddel het eerst wordt toegediend.

Ursodeoxycholzuur remt competitief de absorptie van andere galzuren, waaronder cholzuur en vervangt deze in de enterohepatische pool waardoor de effectiviteit van negatieve feedback-remming op de galzuursynthese door oraal cholzuur wordt verminderd. Voor patiënten aan wie een combinatie van ursodeoxycholzuur en cholzuur in een enkele dosis wordt voorgeschreven, moet de toediening van beide geneesmiddelen worden gescheiden: het ene product moet 's ochtends worden genomen en het andere product moet 's avonds worden genomen, het maakt niet uit welk geneesmiddel product eerst wordt genomen. Voor die patiënten aan wie een combinatie van ursodeoxycholzuur en cholzuur wordt voorgeschreven, met een verdeelde dosering cholzuur en/of ursodeoxycholzuur over de dag, dient bij de toediening van deze geneesmiddelen een tussentijd van enkele uren te worden aangehouden.

Het effect van voedsel op de biologische beschikbaarheid van cholzuur is niet onderzocht. Er bestaat een theoretische kans dat inname met voedsel de biologische beschikbaarheid van cholzuur kan vergroten en de verdraagbaarheid kan verbeteren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden en met cholzuur worden behandeld, en hun partners hoeven geen anticonceptie toe te passen. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een zwangerschapstest uitvoeren zodra een zwangerschap wordt vermoed.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 20 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van cholzuur bij zwangere vrouwen. De blootgestelde zwangerschappen vertoonden geen ongewenste reacties

op cholzuur en leidden tot normale, gezonde kinderen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Het is uiterst belangrijk dat zwangere vrouwen de behandeling tijdens de zwangerschap voortzetten. Uit voorzorg moeten zwangere vrouwen en hun ongeboren kinderen nauwlettend worden gecontroleerd.

Borstvoeding

Cholzuur en de metaboliëten ervan worden in de moedermelk uitgescheiden, maar bij therapeutische doses van Orphacol worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht. Orphacol kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van cholzuur op de vruchtbaarheid beschikbaar. Bij therapeutische doses wordt geen effect op de vruchtbaarheid verwacht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cholzuur heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Vanwege de zeldzaamheid van de aandoeningen, is de informatie over de meest ernstige en meest voorkomende bijwerkingen beperkt. Diarree, verhoogde transaminasen en jeuk worden in verband gebracht met overdosering en verdwenen weer na een dosisreductie. Het ontwikkelen van galstenen, geassocieerd met een langdurige behandeling, is bij een erg klein aantal patiënten gemeld.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel bevat een overzicht van in de literatuur beschreven bijwerkingen van behandeling met cholzuur. De frequentie van deze bijwerkingen is niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree
Lever- en galaandoeningen	Transaminasen verhoogd Galstenen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Tijdens behandeling met Orphacol is het ontstaan van pruritus en/of diarree waargenomen. Deze bijwerkingen namen af na verlaging van de dosering en duiden op overdosering. Patiënten die zich presenteren met pruritus en/of aanhoudende diarree, moeten op een mogelijke overdosering worden onderzocht met een galzuurtest in serum en/of urine (zie rubriek 4.9).

Galstenen zijn gemeld na langdurige behandeling.

Pediatrische patiënten

De gepresenteerde veiligheidsinformatie is voornamelijk afkomstig van pediatrische patiënten. De beschikbare literatuur is niet voldoende om een verschil in de veiligheid van cholzuur tussen verschillende pediatrie leeftijdsgroepen of tussen pediatrie patiënten en volwassenen te kunnen ontdekken.

Andere speciale populaties

Zie rubriek 4.2 voor het gebruik van Orphacol in speciale populaties.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen van symptomatische overdosering gemeld, waaronder onbedoelde overdosering. De klinische kenmerken bleven beperkt tot pruritus en diarree. Laboratoriumtests lieten een verhoging van de concentraties van gammaglutamyltransferase (GGT), transaminasen en galzuur in serum zien. Bij verlaging van de dosering verdwenen de klinische verschijnselen en werden de laboratoriumparameters genormaliseerd.

In geval van een onbedoelde overdosering moet de behandeling na normalisering van klinische verschijnselen en/of biologische afwijkingen worden voortgezet met de aanbevolen dosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: gal- en levertherapie, galzuur en derivaten, ATC-code: A05AA03

Cholzuur is het overheersende primaire galzuur bij de mens. Bij patiënten met een aangeboren deficiëntie van 3β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-oxidoreductase of Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reductase is de biosynthese van primaire galzuren verminderd of afwezig. Beide aangeboren aandoeningen zijn uiterst zeldzaam, met een prevalentie in Europa van ongeveer 3 tot 5 patiënten met 3β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-oxidoreductasedeficiëntie per 10 miljoen inwoners en een naar schatting tien maal zo lage prevalentie voor Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reductasedeficiëntie. Zonder behandeling overheersen niet-fysiologische cholestatische en hepatotxische galzuurmetaboliëten in lever, serum en urine. De rationele basis voor behandeling bestaat uit herstel van de galzuurafhankelijke component van de galafvoer wat herstel van de galsecretie en eliminatie van toxische metaboliëten via de gal mogelijk maakt, remming van de aanmaak van de toxische galzuurmetaboliëten door negatieve feedback op cholesterol-7 α -hydroxylase (het snelheidsbepalende enzym in de galzuursynthese) en verbetering van de voedingsstatus van de patiënt door correctie van intestinale malabsorptie van vetten en in vet oplosbare vitaminen.

De klinische ervaring die in de literatuur is beschreven, is gebaseerd op kleine patiëntcohorten en afzonderlijke case-reports; absolute patiëntenaantallen zijn laag vanwege de zeldzaamheid van de aandoeningen. Door deze zeldzaamheid was het ook niet mogelijk gecontroleerd klinisch onderzoek uit te voeren. Voor in totaal ongeveer 60 patiënten met 3β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-oxidoreductasedeficiëntie zijn de resultaten van behandeling met cholzuur in de literatuur beschreven. Gedetailleerde langetermijngegevens over behandeling met cholzuur als monotherapie zijn beschikbaar voor 14 patiënten die maximaal 12,9 jaar zijn gevolgd. Voor 7 patiënten met Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reductasedeficiëntie zijn de resultaten van behandeling met cholzuur gedurende maximaal 14 jaar in de literatuur beschreven. Gedetailleerde middellange- tot langetermijngegevens zijn beschikbaar voor 5 van deze patiënten, van wie er 1 behandeld werd met cholzuur als monotherapie. Aangevoerd is dat met orale cholzuurtherapie een levertransplantatie wordt uitgesteld of overbodig wordt, normale laboratoriumparameters worden hersteld, histologische leverlaesies verbeteren en alle symptomen van de patiënt significant verbeteren. Massaspectrometrische analyse van urine tijdens cholzuurtherapie laat de aanwezigheid van cholzuur en een opvallende daling of zelfs volledige eliminatie van de toxische galzuurmetaboliëten zien. Dit wijst op

herstel van een effectieve feedbackregulering van de galzuursynthese en een metabool evenwicht. Verder was de cholesteroolconcentratie in bloed normaal en werden de in vet oplosbare vitamines hersteld tot normale waarden.

Pediatrische patiënten

De klinische ervaring die in de literatuur is beschreven, is opgedaan met een patiëntenpopulatie met aangeboren deficiëntie van 3β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroïd-oxidoreductase of Δ^4 -3-oxosteroïd-5 β -reductase die voornamelijk bestaat uit zuigelingen vanaf de leeftijd van één maand, kinderen en adolescenten. De absolute aantallen patiënten zijn echter laag.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte en om ethische redenen het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden met de beschikbare informatie van het referentiegeneesmiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Cholzuur, een primair galzuur, wordt gedeeltelijk geresorbeerd in het ileum. Het restant wordt door darmbacteriën via reductie van de 7α -hydroxygroep omgezet in desoxycholzuur (3α , 12α -dihydroxy). Desoxycholzuur is een secundair galzuur. Meer dan 90% van de primaire en secundaire galzuren wordt in het ileum geresorbeerd door een specifiek actief transporteiwit en via de poortader naar de lever gerecycleerd; de rest wordt in de feces uitgescheiden. Een klein deel van de galzuren wordt in de urine uitgescheiden.

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeksgegevens voor Orphacol beschikbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Dit onderzoek is echter niet uitgevoerd met dezelfde mate van gedetailleerdheid als voor een geneesmiddel, omdat cholzuur een fysiologische stof in mens en dier is.

De intraveneuze LD₅₀ van cholzuur bij muizen is 350 mg/kg lichaamsgewicht. Parenterale toediening kan hemolyse en hartstilstand veroorzaken. Bij orale toediening hebben galzuren en -zouten in het algemeen slechts een vrij klein toxisch potentieel. De orale LD₅₀ bij muizen is 1 520 mg/kg. In onderzoek met herhaalde doses waren vaak gemelde effecten van cholzuur gewichtsafname, diarree en leverschade met verhoogde transaminasen. Verhoogd levergewicht en galstenen zijn gemeld in onderzoek met herhaalde doses waarbij cholzuur gelijktijdig met cholesterol werd toegediend.

Cholzuur liet een niet-significante mutagene activiteit zien in een *in vitro* uitgevoerde testbatterij voor genotoxiciteit. Uit dieronderzoek is gebleken dat cholzuur geen teratogene effecten of foetale toxiciteit veroorzaakt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule:
lactosemonohydraat,

colloïdaal watervrij silica,
magnesiumstearaat.

Omhulsel van de Orphacol 50 mg capsule:
gelatine (afkomstig van runderen),
titaniumdioxide (E171),
indigokarmijn (E132).

Omhulsel van de Orphacol 250 mg capsule:
gelatine (afkomstig van runderen),
titaniumdioxide (E171),
indigokarmijn (E132),
ijzeroxide geel (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Pvc/Pvdc-aluminium blister met 10 capsules.

Verpakkingsgrootten: 30, 60, 120.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik bij pediatrische patiënten

Zie ook rubriek 4.2. Voor zuigelingen en kinderen die geen capsules kunnen slikken, kunnen de capsules geopend worden en kan de inhoud aan flesvoeding voor baby's of aan sap worden toegevoegd. Ook andere voedingsmiddelen als vruchtenmoes of yoghurt kunnen geschikt zijn voor toediening, maar er zijn geen gegevens over de verenigbaarheid of smakelijkheid beschikbaar.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 september 2013

Datum van laatste verlenging: 24 april 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Frankrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch recept onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
 - steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

In overleg met de bevoegde instanties in de lidstaten zal de vergunninghouder voorafgaand aan de introductie op de markt een trainingsprogramma voor artsen opzetten om voorlichtingsmateriaal te verstrekken over juiste diagnosestelling en therapiebeheer van de behandeling van aangeboren defecten in de primaire galzuursynthese als gevolg van 3β -hydroxy- Δ^5 -C27-steroïd-oxidoreductasedeficiëntie of Δ^4 -3-oxosteroid- 5β -reductasedeficiëntie, en om hen te informeren over verwachte en potentiële risico's waarmee de behandeling gepaard gaat.

Het trainingsprogramma voor artsen moet het volgende bevatten:

- het voorschrijven van een suprathérapeutische dosis (MedDRA-term: drug toxicity [geneesmiddeltoxiciteit]);
- risico van galstenen.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
<p>Theravia stelt zich verplicht de veiligheid en werkzaamheid te controleren bij patiënten die worden behandeld met Orphacol en die afkomstig zijn uit een patiëntbewakingsdatabank waarvan het protocol is goedgekeurd door het CHMP en gedocumenteerd in het RMP voor Orphacol.</p> <p>Dit bewakingsprogramma is bedoeld om de gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid bij te houden die worden verzameld bij de behandeling van aangeboren defecten in de primaire galzuursynthese als gevolg van 3β-hydroxy-Δ^5 C₂₇-steroid-oxidoreductasedeficiëntie of Δ^4-3-oxosteroid-5β-reductasedeficiëntie met Orphacol bij zuigelingen, kinderen, adolescenten en volwassenen.</p> <p>Verslagen over de voortgang van de werving voor de patiëntbewakingsdatabank zullen worden geanalyseerd en aan het CHMP worden gerapporteerd ten tijde van de PSUR's (voor de veiligheid) en de jaarlijkse herbeoordelingen (voor de werkzaamheid en de veiligheid). De voortgang en de resultaten van deze databank zullen de basis vormen voor de jaarlijkse herbeoordeling van het baten-risicoprofiel van Orphacol.</p>	<p>- PSUR - jaarlijkse herbeoordeling</p>

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Orphacol 50 mg harde capsules
Orphacol 250 mg harde capsules
Cholzuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 50 mg cholzuur.
Elke harde capsule bevat 250 mg cholzuur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 harde capsules
60 harde capsules
120 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Niet kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Orphacol 50 mg capsules
Orphacol 250 mg capsules
Cholzuur

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

THERAVIA

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

Orphacol 50 mg harde capsules Orphacol 250 mg harde capsules Cholzuur

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Orphacol en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Orphacol en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Orphacol bevat cholzuur, een galzuur dat gewoonlijk door de lever wordt aangemaakt. Gebreken in de aanmaak van galzuren veroorzaken bepaalde medische aandoeningen. Orphacol wordt gebruikt om baby's van één maand tot 2 jaar, kinderen, adolescenten en volwassenen met zo'n medische aandoening te behandelen. Het cholzuur in Orphacol vervangt de galzuren die ontbreken als gevolg van het defect in de galzuuraanmaak.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u extra voorzichtig zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u fenobarbital of primidon, een middel voor de behandeling van epilepsie, gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Tijdens uw behandeling zal uw arts op verschillende momenten diverse bloed- en urineonderzoeken uitvoeren om te zien hoe uw lichaam reageert op dit geneesmiddel en om te bepalen welke dosis u nodig heeft. Er zullen vaker onderzoeken nodig zijn als u snel groeit of als u ziek bent (als u bijv. leverproblemen heeft) of als u zwanger bent.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Orphacol nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Sommige geneesmiddelen voor verlaging van het cholesterolgehalte, zogeheten galzuurbindende middelen (colestyramine, colestipol, colesevelam), en geneesmiddelen tegen brandend maagzuur die aluminium bevatten, kunnen het effect van Orphacol verminderen. Gebruikt u dergelijke geneesmiddelen? Neem Orphacol dan ten minste 5 uur voor of ten minste 5 uur na deze andere middelen in. Ook ciclosporine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om het immuunsysteem te onderdrukken) kan het effect van Orphacol wijzigen. Gebruikt u ciclosporine? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Ursodeoxycholzuur kan het effect van Orphacol verminderen als beide geneesmiddelen tegelijkertijd worden ingenomen. Als u ursodeoxycholzuur samen met Orphacol in een enkele dosis krijgt voorgeschreven, neem dan het ene middel 's morgens en het andere middel 's avonds. Als u verdeelde doseringen ursodeoxycholzuur en/of Orphacol krijgt voorgeschreven, vraag dan uw arts of apotheker om advies over de juiste volgorde van toediening. Deze middelen moeten namelijk afzonderlijk van elkaar worden toegediend, met een tussentijd van enkele uren.

Zwangerschap en borstvoeding

Wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts. Doe een zwangerschapstest zodra u vermoedt dat u zwanger bent. Het is heel belangrijk dat u Orphacol tijdens de zwangerschap blijft gebruiken.

Als u tijdens de behandeling met Orphacol zwanger wordt, bepaalt uw arts welke behandeling en dosering in uw situatie het beste zijn. Uit voorzorg moeten u en uw ongeboren kind tijdens de zwangerschap nauwlettend worden gecontroleerd.

Orphacol kan tijdens borstvoeding worden gebruikt. Geeft u borstvoeding of bent u van plan borstvoeding te geven? Neem dan contact op met uw arts voordat u Orphacol gebruikt.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet te verwachten dat Orphacol invloed heeft op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

Orphacol bevat lactose

Orphacol bevat een bepaalde soort suiker (lactosemonohydraat). Heeft uw arts u verteld dat u sommige suikers niet verdraagt? Neem dan contact op met uw arts voordat u Orphacol inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De gebruikelijke startdosering is 5 tot 15 mg per kilogram lichaamsgewicht per dag bij zuigelingen, kinderen, adolescenten en volwassenen.

Voor aanvang van de behandeling bepaalt de arts op grond van de laboratoriumonderzoeken wat de juiste dosering voor u is. Afhankelijk van hoe uw lichaam reageert, zal de arts de dosering vervolgens verder aanpassen.

Orphacol-capsules worden elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip ('s ochtends en/of 's avonds) via de mond bij de maaltijd ingenomen. Als u Orphacol op vaste tijden bij de maaltijd inneemt, vergeet u het minder snel en is uw lichaam beter in staat het middel op te nemen. De capsules moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt. Niet kauwen.

Als uw arts u meerdere capsules per dag heeft voorgeschreven, kunt u samen met uw arts bepalen hoe u de capsules over de dag wilt verdelen. U kunt bijvoorbeeld één capsule 's morgens en één capsule 's avonds innemen. Op die manier hoeft u minder capsules tegelijk te slikken. Dit is echter misschien niet mogelijk als u tegelijkertijd een ander geneesmiddel voorgeschreven hebt gekregen dat ursodeoxycholzuur bevat. In dit geval dient u uw arts of apotheker om advies te vragen over de juiste volgorde van toediening van ursodeoxycholzuur en Orphacol gedurende de dag. Deze middelen moeten namelijk afzonderlijk van elkaar worden toegediend, met een tussentijd van enkele uren (zie rubriek 2).

Gebruik bij kinderen

Voor baby's en kinderen die geen capsules kunnen slikken, kunnen de capsules geopend worden en kan de inhoud worden toegevoegd aan flesvoeding voor baby's of aan appel-sinaasappelsap of appel-abrikozensap voor jonge kinderen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel Orphacol hebt ingenomen, neemt u zo snel mogelijk contact op met uw arts. Deze zal de resultaten van laboratoriumonderzoek beoordelen en u vertellen wanneer u de behandeling kunt hervatten met uw normale dosis.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem de volgende dosis op het normale tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Er is kans op blijvende schade aan uw lever als u stopt met het innemen van Orphacol. U mag nooit stoppen met het innemen van Orphacol, tenzij uw arts u dat opdraagt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Verscheidene patiënten hebben last gekregen van jeuk en/of diarree, maar het is niet bekend hoe groot de kans hierop is (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Houdt de jeuk en/of diarree langer dan drie dagen aan, neem dan contact op met uw arts.

Bij verschillende patiënten is een toename van leverenzymen (serumtransaminase) gerapporteerd tijdens de behandeling met Orphacol (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Uw arts zal beslissen wat er gedaan moet worden als dit bij u gebeurt.

Galstenen zijn gemeld na langdurige behandeling met Orphacol.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V*](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blister na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is cholzuur.
Orphacol 50 mg: elke harde capsule bevat 50 mg cholzuur.
Orphacol 250 mg: elke harde capsule bevat 250 mg cholzuur.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Inhoud van de capsules: lactosemonohydraat (zie voor meer informatie rubriek 2 onder 'Orphacol bevat lactose'), colloïdaal watervrij silica, magnesiumstearaat
Omhulsel van de capsules:
Orphacol 50 mg: gelatine, titaniumdioxide (E171), indigokarmijn (E132);
Orphacol 250 mg: gelatine, titaniumdioxide (E171), indigokarmijn (E132), geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Orphacol eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Orphacol is verkrijgbaar als harde capsules die langwerpige vorm zijn. Capsules van 50 mg cholzuur zijn blauwwit en capsules van 250 mg cholzuur zijn groen-wit. Ze zitten in blisters van 10 capsules.

Er zijn verpakkingen van 30, 60 en 120 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsoorten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Frankrijk

Fabrikant

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Frankrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

България
THERAVIA
Тел.: +33 (0)1 72 69 01 86
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

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

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is en om ethische redenen. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu/>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.