

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orphacol 50 mg kapsułki twarde
Orphacol 250 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Orphacol 50 mg kapsułki twarde
Każda twarda kapsułka zawiera 50 mg kwasu cholowego.

Orphacol 250 mg kapsułki twarde
Każda twarda kapsułka zawiera 250 mg kwasu cholowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (145,79 mg na kapsułkę 50 mg oraz 66,98 mg na kapsułkę 250 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda (kapsułka).

Orphacol 50 mg kapsułki twarde
Nieprzezroczysta, niebiesko-biała kapsułka o podłużnym kształcie.

Orphacol 250 mg kapsułki twarde
Nieprzezroczysta, zielono-biała kapsułka o podłużnym kształcie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Orphacol jest wskazany do stosowania w leczeniu wrodzonych zaburzeń syntezy pierwotnych kwasów żółciowych wywołanych niedoborem oksydoreduktazy 3 β -hydroksy- Δ^5 -C₂₇-steroidowej lub 5 β -reduktazy- Δ^4 -3-oksosteroidowej u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca do 18 lat i u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i monitorowane przez doświadczonego gastroenterologa/hepatologa, a w przypadku dzieci – przez pediatrę gastroenterologa/hepatologa.

W przypadku stałego braku odpowiedzi na monoterapię kwasem cholowym należy rozważyć inne opcje leczenia (patrz punkt 4.4). Pacjentów należy monitorować w następujący sposób: co trzy miesiące

w pierwszym roku leczenia, co sześć miesięcy przez kolejne trzy lata, a następnie raz w roku (patrz poniżej).

Dawkowanie

U każdego pacjenta dawkę należy dostosować w oddziale specjalistycznym na podstawie profilów chromatograficznych kwasu żółciowego we krwi i (lub) moczu.

Niedobór oksydoreduktazy 3 β -hydroksy- Δ^5 -C₂₇-steroidowej

Dawka dobową wynosi od 5 do 15 mg/kg u niemowląt, dzieci, młodzieży i osób dorosłych.

We wszystkich grupach wiekowych minimalna dawka wynosi 50 mg i jest dostosowywana poprzez stopniowe zwiększanie jej o 50 mg. U osób dorosłych dawka dobową nie powinna przekraczać 500 mg.

Niedobór 5 β -reduktazy- Δ^4 -3-oksosteroidowej

Dawka dobową wynosi od 5 do 15 mg/kg u niemowląt, dzieci, młodzieży i osób dorosłych.

We wszystkich grupach wiekowych minimalna dawka wynosi 50 mg i jest dostosowywana poprzez stopniowe zwiększanie jej o 50 mg. U osób dorosłych dawka dobową nie powinna przekraczać 500 mg.

W przypadku, gdy dawkę dobową stanowi więcej niż jedna kapsułka, można tę dawkę podzielić w celu naśladowania ciągłego wytwarzania kwasu cholowego w organizmie i ograniczenia liczby jednorazowo połykanych kapsułek.

Podczas rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki należy intensywnie monitorować stężenie kwasu żółciowego w surowicy i w moczu (co najmniej raz na trzy miesiące w pierwszym roku leczenia i co sześć miesięcy w drugim roku leczenia) za pomocą odpowiednich technik analitycznych. Należy określić stężenia nieprawidłowych metabolitów kwasu żółciowego syntetyzowanych w niedoborze oksydoreduktazy 3 β -hydroksy- Δ^5 -C₂₇-steroidowej (kwasy 3 β , 7 α -dwuhydroksy- i 3 β , 7 α , 12 α -trzyhydroksy-5-cholenowy) lub w niedoborze 5 β -reduktazy Δ^4 -3-oksosteroidowej (kwasy 3-okso-7 α -hydroksy- i 3-okso-7 α , 12 α -dwuhydroksy-4-cholenowy). Podczas każdego badania należy rozważyć konieczność dostosowania dawki. Należy wybrać najniższą dawkę kwasu cholowego, która skutecznie obniża stężenie metabolitów kwasu żółciowego do poziomu najbliższego zera.

Pacjenci wcześniej leczeni innymi kwasami żółciowymi lub innymi preparatami kwasu cholowego powinni być dokładnie monitorowani w ten sam sposób podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Orphacol. Dawkę należy dostosować zgodnie z powyższym opisem.

Należy również monitorować parametry czynności wątroby, najlepiej częściej niż stężenie kwasów żółciowych w surowicy i/lub moczu. Równoczesne podwyższenie aktywności gamma glutamylotransferazy (GGT), aminotransferazy alaninowej (ALT) i (lub) stężenia kwasów żółciowych w surowicy powyżej wartości prawidłowych może świadczyć o przedawkowaniu. W początkowym okresie leczenia kwasem cholowym może dojść do przemijającego podwyższenia aktywności aminotransferaz, ale jeśli aktywność GGT nie jest podwyższona i jeśli stężenie kwasów żółciowych w surowicy obniża się lub mieści w prawidłowym zakresie, nie wskazuje to na konieczność zmniejszenia dawki.

Po okresie wdrażania leczenia należy oceniać parametry kwasów żółciowych w surowicy i (lub) moczu (za pomocą odpowiednich technik analitycznych) i parametry czynności wątroby przynajmniej raz w roku i odpowiednio dostosowywać dawkę leku. W okresie szybkiego wzrostu, w przypadku współistniejących chorób i podczas ciąży należy przeprowadzać dodatkowe lub częstsze badania w celu monitorowania leczenia (patrz punkt 4.6).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (od 65 lat)

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu u osób w podeszłym wieku. Dawkę kwasu cholowego należy dostosować indywidualnie.

Zaburzenia czynności nerek

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dawkę kwasu cholowego należy dostosować indywidualnie.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu lekkim do ciężkiego związanymi z niedoborem oksydoreduktazy 3 β -hydroksy- Δ^5 -C₂₇-steroidowej lub niedoborem 5 β -reduktazy- Δ^4 -3-oksosteroidowej. W momencie rozpoznania u pacjentów występują zazwyczaj pewnego stopnia zaburzenia czynności wątroby, które ulegają poprawie pod wpływem leczenia kwasem cholowym. Dawkę kwasu cholowego należy dostosować indywidualnie.

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wywołanymi przyczynami innymi niż niedobór oksydoreduktazy 3 β -hydroksy- Δ^5 -C₂₇-steroidowej lub niedobór 5 β -reduktazy Δ^4 -3-oksosteroidowej, zatem nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania w tej populacji. Należy dokładnie monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Hipertriglicerydemia rodzinna

Pacjenci z nowo rozpoznaną lub występującą rodzinnie hipertriglicerydemią mogą słabo wchłaniać kwas cholowy w jelicie. Dawkę kwasu cholowego u pacjentów z hipertriglicerydemią rodzinną należy ustalić i dostosować w sposób opisany powyżej, ale może okazać się, że u dorosłych pacjentów potrzebna i bezpieczna będzie wyższa dawka, znacznie przekraczająca graniczną dawkę dobową 500 mg.

Dzieci i młodzież

Leczenie kwasem cholowym jest stosowane u niemowląt w wieku od 1 miesiąca oraz u dzieci i młodzieży. Zalecenia dotyczące dawkowania odzwierciedlają kwestię stosowania produktu w tej populacji pacjentów. Dawka dobową u niemowląt w wieku od 1 miesiąca do 2 lat oraz u dzieci i młodzieży wynosi od 5 do 15 mg/kg mc. i powinna być dostosowana indywidualnie u każdego pacjenta.

Sposób podawania

Kapsułki Orphacol należy przyjmować w trakcie posiłku, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, rano i (lub) wieczorem. Przyjmowanie podczas posiłku może zwiększyć dostępność biologiczną kwasu cholowego i poprawić tolerancję leczenia. Regularne przyjmowanie leku o stałych porach sprzyja zastosowaniu się do zaleceń dotyczących leczenia przez pacjenta lub jego opiekuna. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą – nie należy ich żuć.

W przypadku niemowląt i dzieci, które nie potrafią połknąć kapsułki, kapsułkę można otworzyć, a zawartość dodać do mieszanki dla niemowląt lub soku. W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie fenobarbitalu i prymidonu z kwasem cholowym (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W trakcie stosowania kwasu cholowego zgłaszano przypadki ostrej hepatotoksyczności, w tym przypadki zgonów. Leczenie kwasem cholowym u pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami czynności wątroby należy stosować przy uważnym monitorowaniu, a w przypadku wszystkich pacjentów należy je przerwać, jeśli nieprawidłowa czynność komórek wątrobowych, określana za pomocą pomiaru czasu protrombinowego, nie ulega poprawie w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia kwasem cholowym. Powinno dojść do jednoczesnego obniżania się całkowitego stężenia kwasów żółciowych w moczu. Jeśli wystąpią wyraźne wskaźniki ciężkiej niewydolności wątroby, leczenie należy przerwać wcześniej.

Hipertriglicerydemia rodzinna

Pacjenci z nowo ustalonym rozpoznaniem lub rodzinnym występowaniem hipertriglicerydemii mogą słabo wchłaniać kwas cholowy w jelicie. Dawkę kwasu cholowego u takich pacjentów należy ustalić i dostosować jak opisano, ale u dorosłych pacjentów może okazać się potrzebna wyższa dawka, znacznie przekraczająca graniczną dawkę dobową 500 mg.

Substancje pomocnicze

Kapsułki Orphacol zawierają laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami tolerancji galaktozy, takimi jak całkowity niedobór laktazy lub z zaburzonym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Fenobarbital i prymidon, który jest częściowo metabolizowany w fenobarbitalu, antagonizują wpływ kwasu cholowego. Stosowanie fenobarbitalu lub prymidonu u pacjentów z niedoborem oksydoreduktazy 3β -hydroksy- Δ^5 -C₂₇-steroidowej lub niedoborem 5β -reduktazy Δ^4 -3-oksosteroidowej leczonych kwasem cholowym jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy zastosować alternatywny sposób leczenia.

Cyklosporyna zmienia właściwości farmakokinetyczne kwasu żółciowego poprzez hamowanie wychwytu wątrobowego i wydzielania wątrobowo-żółciowego kwasów żółciowych oraz jego właściwości farmakodynamiczne poprzez hamowanie 7α -hydroksylazy cholesterolowej. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków. W przypadku, gdy konieczne jest podawanie cyklosporyny, należy bardzo dokładnie monitorować stężenie kwasu żółciowego w surowicy i w moczu oraz odpowiednio dostosować dawkę kwasu cholowego.

Leki wiążące kwasy żółciowe (cholestyramina, kolestypol, kolesewelam) i niektóre leki zobojętniające kwas solny w żołądku (np. wodorotlenek glinu) wiążą kwasy żółciowe i prowadzą do ich eliminacji. Podanie tych produktów leczniczych może zmniejszyć wpływ kwasu cholowego. Dawka leków wiążących kwasy żółciowe lub środków zobojętniających kwas solny w żołądku musi być podana w odstępie 5 godzin od podania dawki kwasu cholowego niezależnie od tego, który z produktów leczniczych zostanie zastosowany jako pierwszy.

Kwas ursodeoksycholowy konkurencyjnie hamuje wchłanianie pozostałych kwasów żółciowych, w tym kwasu cholowego, oraz zastępuje je w puli jelitowo-wątrobowej, ograniczając skuteczność hamowania syntezy kwasu żółciowego na drodze ujemnego sprzężenia zwrotnego pod wpływem przyjmowanego doustnie kwasu cholowego. W przypadku pacjentów, którym zalecono stosowanie skojarzenia kwasu ursodeoksycholowego i kwasu cholowego w pojedynczych dawkach, obydwa te produkty lecznicze należy podawać osobno: jeden produkt należy podawać rano, a drugi wieczorem niezależnie od tego, który z produktów leczniczych zostanie zastosowany jako pierwszy. W przypadku pacjentów, którym zalecono stosowanie skojarzenia kwasu ursodeoksycholowego i kwasu cholowego w dawkach dzielonych kwasu ursodeoksycholowego i (lub) kwasu cholowego podawanych w ciągu dnia, należy podawać te produkty lecznicze w odstępie kilku godzin.

Nie oceniono wpływu pokarmu na dostępność biologiczną kwasu cholowego. Teoretycznie możliwe jest, że podanie z posiłkiem może zwiększać dostępność biologiczną kwasu cholowego i poprawić jego tolerancję.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Nie ma potrzeby stosowania środków antykoncepcyjnych przez kobiety w wieku rozrodczym leczone kwasem cholowym ani przez ich partnerów. Kobiety w wieku rozrodczym powinny wykonać test ciążowy, kiedy tylko zachodzi podejrzenie, że mogą być w ciąży.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 20 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania kwasu cholowego u kobiet w okresie ciąży. W narażonych ciążach nie wykazano działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwasu cholowego i zakończyły się one urodzeniem normalnych, zdrowych dzieci. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Bardzo ważne jest, aby ciężarna kobieta kontynuowała leczenie w czasie ciąży. Jako środek ostrożności zaleca się dokładne monitorowanie stanu ciężarnej i nienarodzonego dziecka.

Karmienie piersią

Kwas cholowy i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego, ale nie przewiduje się wpływu produktu Orphacol stosowanego w dawkach leczniczych na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. Produkt Orphacol może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu kwasu cholowego na płodność. W dawkach leczniczych produktu Nie przewiduje się wpływu produktu Orphacol stosowanego w dawkach leczniczych na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kwas cholowy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ze względu na rzadkość występowania choroby informacje o najcięższych i (lub) najczęściej występujących reakcji niepożądanych są ograniczone. Objawy związane z przedawkowaniem i ustępujące po zmniejszeniu dawki to biegunka, zwiększenie aktywności aminotransferaz oraz świąd. U niewielkiej liczby pacjentów zgłoszono rozwój kamieni żółciowych związany z leczeniem długotrwałym.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W poniższej tabeli zestawiono działania niepożądane zgłaszane w piśmiennictwie w związku z leczeniem kwasem cholowym. Częstość występowania tych działań jest nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz Kamica pęcherzyka żółciowego

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd
--------------------------------------	-------

Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas leczenia produktem Orphacol obserwowano nasilanie się świądu i (lub) biegunki. Reakcje te ustępowały po zmniejszeniu dawki i mogą świadczyć o przedawkowaniu. Pacjenci, u których występuje świąd i/lub przewlekła biegunka, powinni mieć wykonane badania pod kątem możliwego przedawkowania metodą testów na obecność kwasu żółciowego w surowicy i/lub moczu (patrz punkt 4.9).

Po leczeniu długotrwałym obserwowano kamice pęcherzyka żółciowego.

Dzieci i młodzież

Przedstawiona informacja dotycząca bezpieczeństwa dotyczy głównie populacji dzieci. Dostępne piśmiennictwo jest niewystarczające do wykrycia różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania kwasu cholowego w grupach wiekowych dzieci i osób dorosłych.

Inne szczególne grupy pacjentów

Informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego Orphacol w szczególnych grupach pacjentów, patrz punkt 4.2.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano incydenty przedawkowania objawowego, w tym przedawkowania w sposób przypadkowy. Objawy kliniczne ograniczały się do świądu i biegunki. W badaniach laboratoryjnych wykazano wzrost aktywności gamma glutamylotransferazy (GGT) i aminotransferaz oraz stężenia kwasu żółciowego w surowicy. Zmniejszenie dawki doprowadziło do ustąpienia objawów klinicznych i normalizacji nieprawidłowych parametrów laboratoryjnych.

W razie przypadkowego przedawkowania, po normalizacji objawów klinicznych i (lub) nieprawidłowości biologicznych, należy kontynuować leczenie w zalecanej dawce.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu chorób dróg żółciowych i wątroby, kwas żółciowy i jego pochodne, kod ATC: A05AA03.

Kwas cholowy jest głównym pierwotnym kwasem żółciowym u ludzi. U pacjentów z wrodzonym niedoborem oksydoreduktazy 3 β -hydroksy- Δ^5 -C₂₇-steroidowej i 5 β -reduktazy Δ^4 -3-oksosteroidowej biosynteza pierwotnych kwasów żółciowych jest zmniejszona lub nieobecna. Obie choroby wrodzone są bardzo rzadkie, częstość występowania niedoboru oksydoreduktazy 3 β -hydroksy- Δ^5 -C₂₇-steroidowej w Europie wynosi 3–5 przypadków na 10 milionów mieszkańców, a szacunkowa częstość występowania niedoboru 5 β -reduktazy Δ^4 -3-oksosteroidowej jest dziesięciokrotnie niższa. W przypadku braku leczenia w wątrobie, surowicy i moczu dominują нефизjologiczne metabolity kwasu żółciowego o działaniu cholestatycznym i hepatotoksycznym. Racjonalną podstawą leczenia jest przywrócenie zależnego od

kwasy żółciowe składnika przepływu żółci, co umożliwia przywrócenie wydzielania i wydalania toksycznych metabolitów w żółci, zahamowanie wytwarzania toksycznych metabolitów kwasu żółciowego na drodze ujemnego sprzężenia zwrotnego na 7 α -hydroksylazę cholesterolową, która jest enzymem ograniczającym syntezę kwasu żółciowego; oraz poprawa stanu odżywienia pacjenta poprzez wyrównanie zaburzeń wchłaniania jelitowego tłuszczów i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.

Doświadczenie kliniczne opisywane w piśmiennictwie dotyczy małych kohort pacjentów i zgłoszeń pojedynczych przypadków. Ze względu na rzadkie występowanie schorzenia bezwzględne liczby pacjentów są małe. Rzadkie występowanie choroby uniemożliwia przeprowadzenie badań klinicznych z grupą kontrolną. Ogólnie rzecz biorąc w piśmiennictwie obecne są doniesienia dotyczące wyników leczenia kwasem cholowym u około 60 pacjentów z niedoborem oksydoreduktazy 3 β -hydroksy- Δ^5 -C₂₇-steroidowej. Dostępne są szczegółowe dane długoterminowe dotyczące monoterapii kwasem cholowym stosowanej u 14 pacjentów przez okres do 12,9 roku. Opisano także wyniki stosowania kwasu cholowego u siedmiu pacjentów z niedoborem 5 β -reduktazy Δ^4 -3-oksosteroidowej leczonych przez okres do 14 lat. Dla 5 z tych pacjentów, z których jeden był leczony kwasem cholowym w monoterapii, dostępne są szczegółowe dane z leczenia średnio- i długoterminowego. Wykazano, że doustne leczenie kwasem cholowym prowadzi do: opóźnienia lub wyeliminowania potrzeby przeszczepu wątroby, przywrócenia prawidłowych parametrów laboratoryjnych, poprawy histologicznych zmian w wątrobie oraz istotnej poprawy w zakresie wszystkich objawów u pacjentów. Analiza moczu za pomocą spektrometrii mas podczas leczenia kwasem cholowym wskazuje na obecność kwasu cholowego i istotne zmniejszenie albo całkowitą eliminację toksycznych metabolitów kwasu żółciowego. Odzwierciedla to przywrócenie skutecznej kontroli syntezy kwasu żółciowego na zasadzie sprzężenia zwrotnego oraz równowagi metabolicznej. Ponadto dochodzi do normalizacji stężenia kwasu cholowego we krwi oraz przywrócenia prawidłowych stężeń witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie kliniczne zgłaszane w literaturze dotyczy populacji pacjentów z wrodzonym niedoborem oksydoreduktazy 3 β -hydroksy- Δ^5 -C₂₇-steroidowej lub 5 β -reduktazy Δ^4 -3-oksosteroidowej i dotyczy głównie niemowląt od 1 miesiąca, dzieci i młodzieży. Bezwzględne liczby przypadków są jednak małe.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby oraz z powodów etycznych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kwas cholowy, pierwotny kwas żółciowy, jest częściowo wchłaniany w jelicie cienkim. Pozostała jego część jest przekształcana w procesie redukcji grupy 7 α -hydroksylowej do kwasu deoksycholowego (3 α , 12 α -dihydroksy) przez bakterie jelitowe. Kwas deoksycholowy jest wtórnym kwasem żółciowym. Ponad 90% pierwotnego i wtórnego kwasu żółciowego jest ponownie wchłaniane w jelicie cienkim przy udziale specyficznego czynnego transportera i ponownie dochodzi do wątroby przez żyłę wrotną. Pozostała część jest wydalana z kałem. Niewielka część kwasów żółciowych jest wydzielana w moczu.

Brak dostępnych badań dotyczących oceny farmakokinetyki preparatu Orphacol.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dostępne w literaturze, wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania

nie zostały jednak przeprowadzone tak szczegółowo, ponieważ taki środek farmaceutyczny jak kwas cholowy jest substancją występującą fizjologicznie u ludzi i zwierząt.

Dożylna dawka śmiertelna LD₅₀ kwasu cholowego u myszy wynosi 350 mg/kg masy ciała. Podanie pozajelitowe może doprowadzić do hemolizy i zatrzymania akcji serca. Ogólnie po podaniu doustnym kwasy i sole żółciowe mają jedynie niewielki potencjał toksyczny. Doustna dawka śmiertelna LD₅₀ u myszy wynosi 1520 mg/kg. W badaniach z zastosowaniem dawek wielokrotnych często zgłaszanymi działaniami kwasu cholowego były: zmniejszenie masy ciała, biegunka i uszkodzenie wątroby z podwyższeniem aktywności aminotransferaz. W badaniach z zastosowaniem dawek wielokrotnych, w których kwas cholowy był podawany jednocześnie z cholesterolem, zgłaszano zwiększenie masy wątroby i kamicę pęcherzyka żółciowego.

W serii badań genotoksyczności przeprowadzonych *in vitro* nie wykazano działania mutagennego kwasu cholowego. W badaniach na zwierzętach wykazano, że kwas cholowy nie wywiera działania teratogennego ani nie ma toksycznego wpływu na płód.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:
laktoza jednowodna;
krzemionka koloidalna bezwodna;
magnezu stearynian.

Oślonka kapsułki Orphacol 50 mg kapsułka:

żelatyna (pochodzenie bydlęce);
tytanu dwutlenek (E171);
indygotyna (E132).

Oślonka kapsułki Orphacol 250 mg kapsułka:

żelatyna (pochodzenie bydlęce);
tytanu dwutlenek (E171);
indygotyna (E132);
żelaza tlenek żółty (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister AluminiumPVC/PVDC zawierający 10 kapsułek.

Wielkości opakowań: 30, 60, 120.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Patrz również punkt 4.2. W przypadku niemowląt i dzieci, które nie potrafią połknąć kapsułki, kapsułkę można otworzyć, a zawartość dodać do mieszanki dla niemowląt lub soku jabłkowo-pomarańczowego lub jabłkowo-morelowego, przystosowanego do spożycia przez niemowlęta. Odpowiedni do podawania może być inny rodzaj pokarmu, jak kompot owocowy lub jogurt, ale brak jest danych dotyczących kompatybilności i przyswajalności.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orphacol 50 mg kapsułka:

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

Orphacol 250 mg kapsułka:

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 wrzesień 2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny, w porozumieniu z właściwymi organami państw członkowskich, przed wprowadzeniem produktu do obrotu wdroży program edukacyjny dla lekarzy mający na celu dostarczenie materiałów szkoleniowych dotyczących właściwego rozpoznawania i leczenia w przypadku wrodzonych zaburzeń syntezy pierwotnych kwasów żółciowych wywołanych niedoborem oksydoreduktazy 3 β -hydroksy- Δ^5 -C₂₇-steroidowej lub 5 β -reduktazy Δ^4 -3-oksosteroidowej i poinformowanie o spodziewanych i możliwych zagrożeniach związanych z leczeniem.

Program szkoleniowy dla lekarzy powinien zawierać następujące główne elementy:

- Przepisywanie dawki supratherapeutycznej (terminologia MedDRA: toksyczne działanie leku);
- Ryzyko rozwoju kamicy pęcherzyka żółciowego.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Firma THERAVIA zobowiązuje się do monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności leczenia u pacjentów leczonych preparatem Orphacol w oparciu o bazę danych z badania obserwacyjnego, którego protokół został zatwierdzony przez CHMP i jest załączony do Planu Zarządzania Ryzykiem dotyczącego preparatu Orphacol. Celem tego programu obserwacyjnego jest monitorowanie gromadzonych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia wrodzonych zaburzeń syntezy pierwotnych kwasów żółciowych wywołanych niedoborem oksydoreduktazy 3β-hydroksy-Δ^5-C₂₇-steroidowej lub 5β-reduktazy Δ^4-3-oksosteroidowej za pomocą preparatu Orphacol u niemowląt, dzieci, młodzieży i osób dorosłych. Raporty dotyczące postępu rekrutacji pacjentów w bazie danych badania obserwacyjnego będą analizowane i zgłaszane do CHMP razem z raportami PSUR (dotyczącymi bezpieczeństwa) i rocznymi ponownymi ocenami (dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa). Postępy i wyniki z bazy danych będą podstawą ponownej rocznej oceny stosunku korzyści do ryzyka produktu Orphacol.	- PSUR - ponowna roczna ocena

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orphacol 50 mg kapsułki twarde
Orphacol 250 mg kapsułki twarde
Kwas cholowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda twarda kapsułka zawiera 50 mg kwasu cholowego
Każda twarda kapsułka zawiera 250 mg kwasu cholowego

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Szczegółowe informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsulek twardych
60 kapsulek twardych
120 kapsulek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Kapsulek nie należy żuć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orphacol 50 mg kapsułki
Orphacol 250 mg kapsułki

Kwas cholowy

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

THERAVIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Orphacol 50 mg kapsułki twarde Orphacol 250 mg kapsułki twarde Kwas cholowy

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Orphacol i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Orphacol
3. Jak stosować lek Orphacol
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Orphacol
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Orphacol i w jakim celu się go stosuje

Lek Orphacol zawiera kwas cholowy – normalnie wytwarzany przez wątrobę kwas żółciowy. Niektóre choroby są wywołane zaburzeniami wytwarzania kwasu żółciowego i lek Orphacol jest stosowany w leczeniu niemowląt w wieku od jednego miesiąca do 2 lat, dzieci, młodzieży i osób dorosłych cierpiących na te schorzenia. Kwas cholowy zawarty w leku Orphacol zastępuje kwasy żółciowe, których brakuje w związku z zaburzeniami wytwarzania kwasu żółciowego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Orphacol

Kiedy nie stosować leku Orphacol

- jeśli pacjent ma uczulenie na kwas cholowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent przyjmuje fenobarbital lub prymidon, lek stosowany w leczeniu padaczki.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

W trakcie leczenia lekarz wykona liczne badania krwi i moczu w różnym czasie, aby sprawdzić, jak organizm pacjenta reaguje na ten lek oraz móc określić dawkę, jakiej pacjent potrzebuje. Częstsze wykonywanie badań będzie konieczne, jeśli pacjent szybko rośnie lub jest chory (jeśli np. ma problemy z wątrobą) lub jeśli pacjentka jest w ciąży.

Lek Orphacol a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niektóre leki stosowane w celu obniżenia stężenia cholesterolu, tak zwane leki wiążące kwas żółciowy (cholestyramina, kolestypol, kolesewelam) oraz leki stosowane w leczeniu zgagi zawierające związki glinu, mogą osłabiać działanie leku Orphacol. W przypadku przyjmowania tych leków należy przyjmować lek Orphacol co najmniej 5 godzin przed ich przyjęciem lub co najmniej 5 godzin po ich przyjęciu.

Cyklosporyna (lek stosowany w hamowaniu układu odpornościowego) może także wpływać na działanie leku Orphacol. Należy poinformować lekarza o stosowaniu cyklosporyny.

Kwas ursodeoksycholowy może osłabiać działanie leku Orphacol, jeśli obydwa leki są przyjmowane o tej samej porze. Jeśli pacjentowi zalecono stosowanie kwasu ursodeoksycholowego w skojarzeniu z lekiem Orphacol w pojedynczych dawkach, należy przyjmować jeden produkt rano, a drugi wieczorem. Jeśli pacjentowi zalecono stosowanie dawek dzielonych kwasu ursodeoksycholowego i (lub) leku Orphacol, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą w kwestii właściwej kolejności przyjmowania leków, ponieważ produkty te należy zażywać w odstępie kilku godzin.

Ciąża i karmienie piersią

Należy poinformować lekarza o planowanej ciąży. Należy wykonać test ciążowy, gdy tylko zaistnieje podejrzenie ciąży. Bardzo ważne jest kontynuowanie leczenia lekiem Orphacol w czasie ciąży.

W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Orphacol lekarz zdecyduje o najlepszym sposobie leczenia i dawce leku w tej sytuacji. Jako środek ostrożności zaleca się bardzo dokładną kontrolę stanu zdrowia matki i nienarodzonego dziecka w czasie ciąży.

Produkt leczniczy Orphacol może być stosowany podczas karmienia piersią. Przez rozpoczęciem leczenia lekiem Orphacol należy poinformować lekarza o planowanym lub już trwającym karmieniu piersią.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Orphacol zawiera laktozę

Lek Orphacol zawiera pewien rodzaj cukru (laktoza jednowodna). Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku Orphacol.

3. Jak stosować lek Orphacol

Ten lek należy zawsze stosować z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Dawka początkowa wynosi zazwyczaj 5–15 mg na kilogram masy ciała na dobę u niemowląt, dzieci, młodzieży i osób dorosłych.

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz przeprowadzi ocenę wyników badań laboratoryjnych w celu ustalenia odpowiedniej dawki leku. Następnie, w zależności od odpowiedzi organizmu, dawka zostanie dostosowana przez lekarza.

Kapsułki leku Orphacol należy przyjmować doustnie podczas posiłku o mniej więcej tej samej porze dnia, rano i (lub) wieczorem. Przyjmowanie leku Orphacol o stałych porach podczas posiłku będzie pomocne dla pamiętania o stosowaniu leku; może także poprawić przyswajanie leku przez organizm. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsułek nie należy żuć.

W przypadku, gdy lekarz zaleci stosowanie dawki wymagającej przyjęcia więcej niż jednej kapsułki na dobę, można ustalić z lekarzem sposób ich przyjmowania w ciągu doby. Można, na przykład, przyjmować jedną kapsułkę rano i jedną kapsułkę wieczorem. Taki sposób umożliwi przyjmowanie mniejszej liczby kapsułek jednorazowo. Może to jednak nie być możliwe, jeśli pacjentowi zalecono stosowanie jednocześnie innego leku zawierającego kwas ursodeoksycholowy. W takim przypadku należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą w kwestii właściwej kolejności przyjmowania kwasu ursodeoksycholowego i leku Orphacol w ciągu dnia, ponieważ produkty te należy zażywać w odstępie kilku godzin (patrz punkt 2).

Stosowanie u dzieci

W przypadku niemowląt i dzieci, które nie potrafią połknąć kapsułki, kapsułkę można otworzyć, a jej zawartość dodać do mieszanki dla dzieci lub soku jabłkowo-pomarańczowego lub jabłkowo-morelowego przeznaczonego dla małych dzieci.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Orphacol

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Orphacol należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Lekarz oceni wyniki badań laboratoryjnych i doradzi, kiedy należy wznowić leczenie za pomocą normalnie stosowanych dawek.

Pominięcie zastosowania leku Orphacol

Należy przyjąć kolejną planowaną dawkę leku. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Orphacol

W przypadku przerwania stosowania leku Orphacol istnieje ryzyko nieodwracalnego uszkodzenia wątroby. Nie należy przerywać przyjmowania leku Orphacol bez zaleceń lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U wielu leczonych pacjentów występował świąd i (lub) biegunka, nie wiadomo jednak, jakie jest prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów (nie można ustalić częstości ich występowania na podstawie dostępnych danych). Jeśli świąd i (lub) biegunka utrzymują się dłużej niż 3 dni, należy skontaktować się z lekarzem.

U kilku pacjentów w trakcie stosowania produktu leczniczego Orphacol stwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz w surowicy) (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Jeśli podobna sytuacja będzie dotyczyć pacjenta, lekarz podejmie decyzję w sprawie dalszego leczenia.

Po długotrwałej terapii lekiem Orphacol zgłaszano przypadki kamicy pęcherzyka żółciowego.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu

działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Orphacol

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Orphacol

- Substancją czynną leku jest kwas cholowy.
Orphacol 50 mg: Każda twarda kapsułka zawiera 50 mg kwasu cholowego.
Orphacol 250 mg: Każda twarda kapsułka zawiera 250 mg kwasu cholowego.
- Pozostałe składniki to:
Zawartość kapsułek: laktoza jednowodna (więcej informacji znajduje się w punkcie 2 pod nagłówkiem „Lek Orphacol zawiera laktozę”), krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian
Oślonka kapsułki:
Orphacol 50 mg: żelatyna, dwutlenek tytanu (E171), indygotyna (E132);
Orphacol 250 mg: żelatyna, dwutlenek tytanu (E171), indygotyna (E132), tlenek żelaza żółty (E172).

Jak wygląda lek Orphacol i co zawiera opakowanie

Lek Orphacol jest dostępny w postaci twardych kapsułek (kapsułek) o podłużnym kształcie. Kapsułki zawierające 50 mg kwasu cholowego są niebiesko-białe, a kapsułki zawierające 250 mg kwasu cholowego są zielono-białe. Występują w blistrach zawierających po 10 kapsułek.

Dostępne opakowania zawierają 30, 60 i 120 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francja

Wytwórca

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

THERAVIA

Tél/Tel: +32 (0)2 808 2973

question@theravia.com

Lietuva

Immedica Pharma AB

Tel: +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: +46 (0)8 533 39 500

info@immedica.com

Norge

Immedica Pharma AB

Tlf: +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

Polska

THERAVIA

Tel.: +33 (0)1 72 69 01 86

question@theravia.com

France

THERAVIA

Tél: +33 (0)1 72 69 01 86

question@theravia.com

Portugal

THERAVIA

Tel: 800210571

question@theravia.com

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (1) 230 3446

info@medisadria.hr

România

THERAVIA

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

question@theravia.com

Ireland

THERAVIA

Tel : +353-(0)1-903 8043

question@theravia.com

Slovenija

Medis d.o.o.

Tel: +386 (1) 589 6900

info@medis.si

Ísland

Immedica Pharma AB

Sími: + 46 (0)8 533 39 500

info@immedica.com

Slovenská republika

THERAVIA

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

question@theravia.com

Italia

THERAVIA

Tel : 800 959 161

question@theravia.com

Suomi/Finland

Immedica Pharma AB

Puh/Tel: +46 (0)8 533 39 500

info@immedica.com

Κύπρος

THERAVIA

Τηλ: +33 (0)1 72 69 01 86

question@theravia.com

Sverige

Immedica Pharma AB

Tel: +46 (0)8 533 39 500

info@immedica.com

Latvija

Immedica Pharma AB

Tel: +46 (0)8 533 39 500

info@immedica.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby oraz z powodów etycznych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku.

Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.