

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Orphacol 50 mg cápsulas
Orphacol 250 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Orphacol 50 mg cápsula
Cada cápsula contém 50 mg de ácido cólico.

Orphacol 250 mg cápsula
Cada cápsula contém 250 mg de ácido cólico.

Excipiente(s) com efeito conhecido: Lactose mono-hidratada (145,79 mg por cápsula de 50 mg e 66,98 mg por cápsula de 250 mg).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Orphacol 50 mg cápsula
Cápsula oblonga, opaca, azul e branca.

Orphacol 250 mg cápsula
Cápsula oblonga, opaca, verde e branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Orphacol é indicado para o tratamento de erros congénitos da síntese do ácido biliar primário causados pela deficiência em 3β -Hidroxi- Δ^5 -C₂₇--esteroide oxidoreductase ou deficiência em Δ^4 -3-Oxo-esteroide-- 5β --reductase em bebés, crianças e adolescentes com um mês a 18 anos de idade e em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um gastroenterologista/hepatologista experiente ou um gastroenterologista/hepatologista pediátrico no caso dos doentes pediátricos.

No caso de ausência persistente de resposta terapêutica à monoterapia com ácido cólico, deverão ser consideradas outras opções de tratamento (ver secção 4.4). Os doentes devem ser monitorizados da

seguinte forma: trimestralmente durante o primeiro ano, semestralmente durante os três anos seguintes e anualmente de seguida (ver em baixo).

Posologia

A dose deve ser ajustada a cada doente numa unidade especializada, de acordo com os perfis cromatográficos dos ácidos biliares no sangue e/ou urina.

Deficiência em 3 β -Hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide oxidoreductase

A dose diária varia entre 5 e 15 mg/kg em bebés, crianças, adolescentes e adultos. Em todas as faixas etárias, a dose mínima é de 50 mg e a dose é ajustada com aumentos de 50 mg. Nos adultos, a dose diária não deve exceder 500 mg.

Deficiência em Δ^4 -3-Oxoesteroide-5 β -reductase

A dose diária varia entre 5 e 15 mg/kg em bebés, crianças, adolescentes e adultos. Em todas as faixas etárias, a dose mínima é de 50 mg e a dose é ajustada com aumentos de 50 mg. Nos adultos, a dose diária não deve exceder 500 mg.

A dose diária pode ser dividida, se for constituída por mais de uma cápsula, para mimetizar a produção contínua de ácido cólico no organismo e reduzir o número de cápsulas que devem ser tomadas por cada administração.

Durante o início da terapêutica e o ajuste posológico, os níveis séricos e urinários de ácidos biliares devem ser monitorizados de forma intensiva (pelo menos de três em três meses durante o primeiro ano de tratamento e semestralmente no segundo ano), através de técnicas analíticas adequadas. Devem ser determinadas as concentrações dos metabolitos anómalos de ácidos biliares sintetizados na deficiência em 3 β -Hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide oxidoreductase (3 β , 7 α -dihidroxi- e 3 β , 7 α , ácidos 12 α -trihidroxi-5-colenólicos) ou na deficiência em Δ^4 -3-Oxoesteroide-5 β -reductase (3-oxo-7 α -hidroxi- e 3-oxo-7 α , ácidos 12 α -dihidroxi-4-colenólicos). Em cada ponto de monitorização, deverá considerar-se a necessidade de um ajuste posológico. Deve optar-se pela dose mais baixa de ácido cólico que reduza de forma eficaz os metabolitos dos ácidos biliares para o mais próximo possível de zero.

Os doentes que tenham sido previamente tratados com outros ácidos biliares ou outras preparações de ácido cólico devem ser cuidadosamente monitorizados da mesma forma durante o início do tratamento com Orphacol. A dose deve ser ajustada em conformidade, conforme descrito acima.

É igualmente necessário monitorizar os parâmetros hepáticos, de preferência mais frequentemente que os níveis séricos e urinários de ácidos biliares. O aumento concomitante da gama glutamiltransferase sérica (GGT), alanina aminotransferase (ALT) e/ou dos ácidos biliares séricos acima dos níveis normais pode ser indicativo de sobredosagem. Observaram-se aumentos transitórios das transaminases no início do tratamento com ácido cólico, que não apontam para a necessidade de redução da dose se a GGT não estiver elevada e se os níveis de ácidos biliares séricos diminuírem ou se situarem no intervalo normal.

Após o período inicial, os ácidos biliares séricos e/ou urinários (através das técnicas analíticas adequadas) e os parâmetros hepáticos devem ser determinados todos os anos, pelo menos, e a dose ajustada em conformidade. Em períodos de crescimento rápido, doença concomitante e gravidez, é necessário realizar exames adicionais ou mais frequentes para a monitorização da terapêutica (ver secção 4.6).

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Não existe experiência em doentes idosos. A dose de ácido cólico deve ser ajustada individualmente.

Compromisso renal

Não existem dados disponíveis relativos aos doentes com compromisso renal. A dose de ácido cólico deve ser ajustada individualmente.

Compromisso hepático

Estão disponíveis dados limitados relativos a doentes com compromisso hepático ligeira a grave relacionada com a deficiência em 3β -Hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteróide oxidoreductase ou em Δ^4 -3-Oxoesteróide-5 β -redutase. É de esperar que os doentes apresentem algum grau de compromisso hepático no momento do diagnóstico, a qual melhora com a terapêutica com ácido cólico. A dose de ácido cólico deve ser ajustada individualmente.

Não existe experiência nos doentes com compromisso hepático por causas diferentes da deficiência em 3β -Hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteróide oxidoreductase ou deficiência em Δ^4 -3-Oxoesteróide-5 β -redutase e não podem ser fornecidas recomendações sobre a dose. Os doentes com compromisso hepático devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.4).

Hipertrigliceridemia familiar

É de esperar que os doentes com um diagnóstico recente ou antecedentes familiares de hipertrigliceridemia familiar absorvam de forma deficiente o ácido cólico no intestino. A dose de ácido cólico para doentes com hipertrigliceridemia familiar deverá ser determinada e ajustada conforme descrito. Porém, uma dose alta, mais especificamente superior ao limite diário de 500 mg no caso dos doentes adultos, pode ser necessária e considerada segura.

População pediátrica

A terapêutica com ácido cólico tem sido utilizada em bebés a partir de um mês de idade, crianças e adolescentes. As recomendações posológicas refletem a utilização nesta população. A dose diária em bebés com 1 mês a 2 anos de idade, crianças e adolescentes varia entre 5 e 15 mg/kg, devendo ser ajustada individualmente para cada doente.

Modo de administração

Orphacol cápsulas deve ser tomado com alimentos aproximadamente à mesma hora todos os dias, de manhã e/ou à noite. A administração com alimentos pode aumentar a biodisponibilidade do ácido cólico e melhorar a tolerabilidade. Horas de administração regulares e fixas contribuem para a adesão ao tratamento do doente ou do prestador de cuidados. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água, sem mastigar.

No caso dos bebés e crianças que não conseguem engolir as cápsulas, as cápsulas podem ser abertas e o seu conteúdo adicionado ao leite em pó para bebé ou a sumo. Para informações adicionais, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Uso concomitante de fenobarbital e primidona com ácido cólico (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Foram notificados casos de hepatotoxicidade aguda, incluindo casos fatais, com a utilização de ácido cólico. O tratamento com ácido cólico em doentes com insuficiência hepática preexistente deve ser administrado sob monitorização rigorosa e deve ser suspenso para todos os doentes se a função hepatocelular anómala, determinada pelo tempo de protrombina, não melhorar no espaço de 3 meses a contar do início do tratamento com ácido cólico. Deve observar-se uma diminuição concomitante dos ácidos biliares totais na urina. O tratamento deve ser suspenso mais cedo caso surjam indicadores claros de compromisso hepático grave.

Hipertrigliceridemia familiar

Os doentes com um diagnóstico recente ou antecedentes familiares de hipertrigliceridemia familiar podem apresentar uma absorção deficiente de ácido cólico no intestino. Nestes doentes, a dose de ácido cólico deve ser determinada e ajustada conforme descrito. Porém, pode ser necessária uma dose alta, mais especificamente superior ao limite diário de 500 mg no caso dos doentes adultos.

Excipientes

Orphacol cápsulas contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase, ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O fenobarbital e a primidona, que é parcialmente metabolizada em fenobarbital, antagonizam o efeito do ácido cólico. A utilização de fenobarbital ou primidona em doentes com deficiência em 3β -Hidroxi- Δ^5 - C_{27} -esteróide oxidoreductase ou deficiência em Δ^4 -3-Oxoesteróide- 5β -redutase tratados com ácido cólico constitui uma contra-indicação (ver secção 4.3). Devem ser utilizados tratamentos alternativos.

A ciclosporina altera a farmacocinética do ácido cólico através da inibição da captação hepática e secreção hepatobiliar dos ácidos biliares, bem como a sua farmacodinâmica por inibição da colesterol 7α -hidroxilase. É de evitar a administração simultânea. Se a administração da ciclosporina for considerada necessária, os níveis séricos e urinários de ácidos biliares devem ser cuidadosamente monitorizados e a dose de ácido cólico ajustada em conformidade.

Os sequestrantes de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, colessevelam) e alguns antiácidos (por exemplo, hidróxido de alumínio) ligam-se aos ácidos biliares e levam à sua eliminação. É de esperar que a administração destes medicamentos reduza o efeito do ácido cólico. A dose de sequestrantes de ácidos biliares ou antiácidos deve ser separada da dose de ácido cólico por um intervalo de 5 horas, independentemente do medicamento que for administrado em primeiro lugar.

O ácido ursodesoxicólico inibe competitivamente a absorção de outros ácidos biliares, incluindo o ácido cólico, e substitui-os na *pool* enterohepática, reduzindo a eficácia da inibição de feedback negativo na síntese de ácido biliar fornecida pelo ácido cólico oral. Em doentes a quem é prescrita uma combinação de ácido ursodesoxicólico e ácido cólico em doses únicas, a administração de ambos os medicamentos deve ser separada: um medicamento deve ser administrado de manhã e o outro à noite, independentemente do medicamento que for administrado primeiro. Em doentes a quem é prescrita uma combinação de ácido ursodesoxicólico e ácido cólico, em doses divididas de ácido cólico e/ou ácido ursodesoxicólico ao longo do dia, a administração destes medicamentos deve ser separada com intervalo de várias horas. O efeito dos alimentos na biodisponibilidade do ácido cólico não foi estudado. Existe a possibilidade teórica de que a administração com alimentos possa aumentar a biodisponibilidade do ácido cólico e melhorar a tolerabilidade.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Não são necessárias medidas anticoncepcionais para mulheres com potencial para engravidar tratadas com ácido cólico nem para os seus parceiros. As mulheres com potencial para engravidar devem realizar um teste de gravidez logo que surja uma suspeita de gravidez.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de ácido cólico em mulheres grávidas é limitada (menos do que 20 gravidezes expostas). As gravidezes expostas não apresentaram reações adversas ao ácido cólico e resultaram em crianças normais e saudáveis. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

É extremamente importante que as mulheres grávidas mantenham a terapêutica durante a gravidez. Como medida de precaução, as mulheres grávidas e as crianças por nascer devem ser cuidadosamente monitorizadas.

Amamentação

O ácido cólico e os seus metabolitos são excretados no leite humano, mas com doses terapêuticas de Orphacol não são esperados quaisquer efeitos em recém-nascidos/bebés amamentados. Orphacol pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem disponíveis dados sobre os efeitos do ácido cólico na fertilidade. Em doses terapêuticas, não são esperados efeitos a nível da fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ácido cólico sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Devido à raridade das doenças, a informação sobre as reações adversas mais graves e/ou que ocorrem mais frequentemente é limitada. Diarreia, aumento das transaminases e prurido foram associados a sobredosagem, que desapareceram após redução da dose. Num número muito limitado de doentes, foi notificado o desenvolvimento de cálculos biliares com tratamento a longo prazo.

Tabela de reações adversas

A tabela abaixo apresenta as reações adversas notificadas na literatura no âmbito do tratamento com ácido cólico. A frequência destas reações é desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Classe de órgãos do sistema MedDRA	Reação adversa
Doenças gastrointestinais	Diarreia
Afeções hepatobiliares	Transaminases aumentadas Cálculos biliares
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido

Descrição de reações adversas selecionadas

Observou-se o desenvolvimento de prurido e/ou diarreia durante o tratamento com Orphacol. Estas reações diminuíram após a redução da dose e são sugestivas de uma sobredosagem. Os doentes com prurido e/ou diarreia persistente devem ser submetidos a um doseamento dos ácidos biliares séricos e/ou da urina para deteção de uma potencial sobredosagem (ver secção 4.9).

Foram notificados cálculos biliares após a terapêutica a longo prazo.

População pediátrica

As informações de segurança apresentadas baseiam-se principalmente em doentes pediátricos. A literatura disponível não é suficiente para detetar uma diferença a nível da segurança do ácido cólico nas faixas etárias pediátricas ou entre doentes pediátricos e adultos.

Outras populações especiais

Ver na secção 4.2 a utilização de Orphacol em populações especiais.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Foram notificados episódios de sobredosagem sintomática, incluindo sobredosagem acidental. As características clínicas limitaram-se ao prurido e à diarreia. As análises laboratoriais revelaram um aumento da gama glutamiltransferase (GGT) sérica, transaminases e das concentrações séricas de ácidos biliares. A redução da dose levou ao desaparecimento dos sinais clínicos e à correção dos parâmetros laboratoriais anómalos.

No caso de uma sobredosagem acidental, o tratamento deve ser continuado com a dose recomendada após a normalização dos sinais clínicos e/ou anomalias biológicas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Terapêutica biliar e hepática, ácidos biliares e derivados, código ATC: A05AA03

O ácido cólico é o ácido biliar primário predominante no ser humano. Nos doentes com deficiência congénita de 3β -Hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide oxidoreductase e Δ^4 -3-Oxoesteroide-5 β -reductase, a biossíntese dos ácidos biliares primários é diminuta ou inexistente. Ambas as doenças congénitas são extremamente raras: na Europa, a prevalência é de cerca de 3 a 5 doentes com deficiência em 3β -Hidroxi- Δ^5 -C₂₇-steróide oxidoreductase por cada 10 milhões de habitantes e estima-se que a prevalência da deficiência em Δ^4 -3-Oxoesteroide-5 β -reductase seja dez vezes menor. Na ausência de tratamento, os metabolitos colestáticos e hepatotóxicos não-fisiológicos dos ácidos biliares são predominantes no fígado, soro e urina. A base racional para o tratamento consiste na reposição do componente do fluxo biliar que é dependente do ácido biliar, o que permite a reposição da secreção biliar e a eliminação biliar dos metabolitos tóxicos, na inibição da produção dos metabolitos tóxicos do ácido biliar por *feedback* negativo na colesterol 7 α -hidroxilase, a enzima limitadora da velocidade na síntese do ácido biliar, e na melhoria do estado nutricional do doente por correção da má absorção intestinal de gorduras e vitaminas lipossolúveis.

A experiência clínica incluída na literatura baseia-se em pequenas coortes de doentes e relatos de casos isolados; os números absolutos de doentes são pequenos devido à raridade destas doenças. Esta raridade impossibilitou também a realização de estudos clínicos controlados. Globalmente, foram publicados na literatura os resultados do tratamento com ácido cólico relativos a cerca de 60 doentes com deficiência em 3β -Hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide oxidoreductase. Estão disponíveis dados pormenorizados de longo prazo sobre o tratamento com a monoterapia de ácido cólico relativamente a 15 doentes observados por um período máximo de 12,9 anos. Foram publicados na literatura os resultados do tratamento com ácido cólico em sete doentes com deficiência em Δ^4 -3-Oxoesteroide-5 β -reductase por um período máximo de 14 anos. Estão igualmente disponíveis dados pormenorizados de médio a longo prazo relativos a 5 desses doentes, um dos quais foi tratado com monoterapia de ácido cólico. Demonstrou-se que a terapêutica oral com ácido cólico: adia ou evita a necessidade de transplante hepático, restabelece os parâmetros laboratoriais normais, melhora as lesões histológicas do fígado e melhora significativamente a totalidade dos sintomas do doente. A análise da urina por espectrometria de massa durante a terapêutica com ácido cólico revela a presença de ácido cólico e uma redução pronunciada, ou até a eliminação completa, dos metabolitos tóxicos do ácido biliar. Este facto reflete a reposição de um controlo eficaz por *feedback* da síntese de

ácidos biliares e um equilíbrio metabólico. Além disso, a concentração plasmática de ácido cólico ficou normal e os níveis de vitaminas lipossolúveis voltaram ao intervalo normal.

População pediátrica

A experiência clínica publicada na literatura diz respeito a uma população de doentes com deficiência congênita em 3β -Hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide oxidoreductase ou Δ^4 -3-Oxoesteroide- 5β -reductase, que inclui principalmente bebês a partir de um mês de idade, crianças e adolescentes. Contudo, os números absolutos de casos são reduzidos.

Este medicamento foi sujeito a uma “Autorização de Introdução no Mercado em Circunstâncias Excepcionais”.

Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença e por razões éticas.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever anualmente qualquer nova informação que possa vir a ser disponibilizada sobre o medicamento e este RCM será atualizado se necessário.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O ácido cólico, um ácido biliar primário, é parcialmente absorvido no íleo. A parte restante é transformada por redução do grupo 7α -hidroxi em ácido desoxicólico (3α , 12α -dihidroxi) por bactérias intestinais. O ácido desoxicólico é um ácido biliar secundário. Mais de 90% dos ácidos biliares primários e secundários são reabsorvidos no íleo por um transportador activo específico e são reciclados no fígado pela veia porta; a restante quantidade é excretada nas fezes. Uma pequena fracção dos ácidos biliares é excretada na urina.

Não existem disponíveis dados de estudos farmacocinéticos relativos ao Orphacol.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos disponíveis na literatura não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva. Contudo, os estudos não foram realizados com o nível de pormenor que seria necessário para um medicamento, na medida em que o ácido cólico é uma substância fisiológica que está presente nos animais e seres humanos.

A DL₅₀ intravenosa do ácido cólico em ratinhos é de 350 mg/kg de peso corporal. A administração parentérica pode causar hemólise e paragem cardíaca. Por via oral, os sais e ácidos biliares apresentam, em geral, apenas um potencial tóxico menor. A DL₅₀ oral em ratinhos é de 1520 mg/kg. Em estudos de dose repetida, os efeitos do ácido cólico notificados com frequência incluíram diminuição do peso corporal, diarreia e lesões hepáticas com transaminases elevadas. Foi notificado um aumento do peso do fígado e cálculos biliares em estudos de dose repetida com a administração concomitante de ácido cólico e colesterol.

O ácido cólico não exibiu uma atividade mutagénica significativa numa bateria de testes de genotoxicidade realizados *in vitro*. Estudos em animais mostraram que o ácido cólico não induziu qualquer efeito teratogénico nem toxicidade fetal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:
Lactose mono-hidratada,

Sílica coloidal anidra,
Estearato de magnésio.

Revestimento da cápsula de Orphacol 50 mg cápsula:
Gelatina (origem bovina),
Dióxido de titânio (E171),
Indigotina (E132).

Revestimento da cápsula de Orphacol 250 mg cápsula:
Gelatina (origem bovina),
Dióxido de titânio (E171),
Indigotina (E132),
Óxido de ferro amarelo (E172).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/PVDC-alumínio de 10 cápsulas.
Embalagem: 30, 60, 120.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Utilização na população pediátrica

Ver também secção 4.2. No caso dos bebés e crianças que não conseguem engolir as cápsulas, as cápsulas podem ser abertas e o seu conteúdo adicionado ao leite em pó para bebé ou a sumo de maçã-laranja ou maçã-alperce adaptado a bebés. Outros alimentos, como compota de fruta ou iogurte, podem ser adequados para administração, embora não existam dados sobre a compatibilidade ou palatabilidade.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Orphacol 50 mg cápsulas

EU/1/13/870/001

EU/1/13/870/002

EU/1/13/870/003

Orphacol 250 mg cápsulas:

EU/1/13/870/004

EU/1/13/870/005

EU/1/13/870/006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12 de setembro de 2013

Data da última renovação: 24 de abril de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
França

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• Medidas adicionais de minimização do risco

O titular da AIM, em concordância com as autoridades nacionais competentes nos Estados-Membros, irá implementar, antes do lançamento, um programa educacional dirigido a médicos que tem como objetivo fornecer material educacional sobre o diagnóstico correto e o controlo terapêutico do tratamento de erros congénitos da síntese do ácido biliar primário causados pela deficiência em 3βHidroxi Δ^5 C₂₇-esteróide oxidoreductase ou deficiência em Δ^4 3Oxoesteróide-5β-reductase, bem como informar sobre os riscos esperados e potenciais associados ao tratamento.

O programa educacional dirigido a médicos deverá conter os seguintes elementos-chave:

- Prescrição de uma dose supraterapêutica (Termo na base de dados MedDRA: toxicidade medicamentosa)
- Risco de cálculos biliares

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
<p>A THERAVIA compromete-se a monitorizar a segurança e eficácia em doentes tratados com Orphacol a partir de uma base de dados de vigilância dos doentes, para a qual o protocolo tenha sido aprovado pelo CHMP e seja documentado no PGR do Orphacol.</p> <p>Os objetivos deste programa de vigilância são monitorizar os dados cumulativos sobre a eficácia e segurança do tratamento com Orphacol de erros congénitos da síntese do ácido biliar primário causados pela deficiência em 3βHidroxiΔ⁵C₂₇-esteroide oxidoreductase ou deficiência em Δ⁴3Oxoesteroide-5β-redutase em bebés, crianças, adolescentes e adultos.</p> <p>Os relatórios sobre o progresso do recrutamento da base de dados de vigilância dos doentes será analisado e notificado ao CHMP na altura da entrega do RPS (quanto à segurança) e na altura das reavaliações anuais (quanto à eficácia e segurança). O progresso e os resultados da base de dados irão constituir a base das reavaliações anuais do perfil de benefício/risco do Orphacol.</p>	<p>- RPS - reavaliação anual</p>

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Orphacol 50 mg cápsulas
Orphacol 250 mg cápsulas
Ácido cólico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 50 mg de ácido cólico.
Cada cápsula contém 250 mg de ácido cólico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 cápsulas
60 cápsulas
120 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não mastigar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC {número}

SN {número}

NN {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Orphacol 50 mg cápsulas
Orphacol 250 mg cápsulas
Ácido cólico

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

THERAVIA

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador
Orphacol 50 mg cápsulas
Orphacol 250 mg cápsulas
Ácido cólico

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Orphacol e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Orphacol
3. Como tomar Orphacol
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Orphacol
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Orphacol e para que é utilizado

Orphacol contém ácido cólico, um ácido biliar que é normalmente produzido pelo fígado. Determinadas doenças são causadas por defeitos na produção de ácido biliar e Orphacol é utilizado para o tratamento de bebés com idades compreendidas entre um mês e 2 anos, crianças, adolescentes e adultos com essas doenças. O ácido cólico contido no Orphacol substitui os ácidos biliares em falta devido ao defeito de produção de ácido biliar.

2. O que precisa de saber antes de tomar Orphacol

Não tome Orphacol

- se tem alergia ao ácido cólico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está a tomar fenobarbital ou primidona, um medicamento para o tratamento da epilepsia.

Advertências e precauções

Durante o seu tratamento e em momentos diferentes, o seu médico irá realizar ao longo do tempo, uma série de análises ao sangue e à urina para verificar como o seu corpo está a reagir ao medicamento e para ajudar a determinar a dose necessária. Serão necessárias análises mais frequentes se estiver a crescer rapidamente ou se estiver doente (se, por exemplo, tiver problemas no fígado) ou se estiver grávida.

Outros medicamentos e Orphacol

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Alguns medicamentos utilizados para baixar os níveis de colesterol, os chamados sequestrantes de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, colessevelam) e os medicamentos que se destinam ao tratamento da azia que contêm alumínio podem diminuir o efeito do Orphacol. Se tomar estes medicamentos, tome Orphacol pelo menos 5 horas antes ou pelo menos 5 horas depois da toma destes outros medicamentos.

A ciclossporina (um medicamento utilizado para suprimir o sistema imunitário) também pode alterar o efeito de Orphacol. Informe o seu médico se estiver a tomar ciclossporina.

O ácido ursodesoxicólico pode diminuir o efeito de Orphacol se ambos os medicamentos forem tomados ao mesmo tempo. Se lhe for prescrito ácido ursodesoxicólico juntamente com Orphacol em doses únicas, tome um medicamento de manhã e o outro à noite. Se lhe forem receitadas doses divididas de ácido ursodesoxicólico e/ou Orphacol, uma vez que estes medicamentos devem ser administrados separadamente com intervalo de várias horas, solicite o conselho do seu médico ou farmacêutico sobre a sequência adequada de administração.

Gravidez e aleitamento

Contacte o seu médico se planeia engravidar. Faça um teste de gravidez logo que suspeite que possa estar grávida. É extremamente importante que continue a tomar Orphacol durante a gravidez.

Se engravidar no decurso do tratamento com Orphacol, o seu médico decidirá qual o tratamento e a dose mais adequados na sua situação. Como medida de precaução, a mulher grávida e a criança por nascer devem ser cuidadosamente monitorizadas durante a gravidez.

Orphacol pode ser utilizado durante a amamentação. Se planeia amamentar ou se está a amamentar, Informe o seu médico antes de tomar Orphacol.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se prevê que Orphacol tenha qualquer efeito sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas.

Orphacol contém lactose

Orphacol contém um açúcar específico (lactose mono-hidratada). Se o seu médico lhe tiver dito que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar Orphacol.

3. Como tomar Orphacol

Tomar Orphacol sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

A dose inicial habitual é de 5 a 15 mg por quilograma de peso corporal, todos os dias, em bebés, crianças, adolescentes e adultos.

Antes do tratamento, o seu médico realizará uma avaliação com base nos seus exames laboratoriais para determinar a dose correta para si. Posteriormente, a dose será novamente ajustada pelo seu médico, em função da resposta do seu organismo.

Orphacol cápsulas deve ser tomado pela boca com uma refeição, aproximadamente à mesma hora todos os dias, de manhã e/ou à noite. A toma de Orphacol a horas habituais com uma refeição vai ajudá-lo a lembrar-se de que tem de tomar este medicamento e pode ainda contribuir para uma melhor captação pelo seu organismo. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água. Não mastigue.

Se o seu médico lhe receitou uma dose que implica a toma de mais do que uma cápsula por dia, você e o seu médico podem decidir como esta toma se irá processar. Pode, por exemplo, tomar uma cápsula de

manhã e outra à noite. Desta forma, poderá tomar menos cápsulas de uma só vez. Contudo, isto pode não ser possível se lhe tiver sido prescrito ao mesmo tempo outro medicamento contendo ácido ursodesoxicólico. Neste caso, deve consultar o seu médico ou farmacêutico sobre a sequência adequada de administração de ácido ursodesoxicólico e Orphacol durante o dia, uma vez que estes medicamentos devem ser administrados separadamente com intervalo de várias horas (ver secção 2).

Utilização em crianças

No caso dos bebés e crianças que não conseguem engolir cápsulas, as cápsulas podem ser abertas e o seu conteúdo adicionado ao leite em pó para bebé ou a sumo de maçã-laranja ou maçã-alperce adaptado a bebés.

Se tomar mais Orphacol do que deveria

Se tiver tomado mais Orphacol do que deveria, contacte o seu médico logo que possível. Ele avaliará os resultados dos exames laboratoriais e indicará quando deve retomar o tratamento com a dose normal.

Caso se tenha esquecido de tomar Orphacol

Tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Orphacol

Existe o risco de lesões permanentes do fígado se parar de tomar Orphacol. Salvo indicação em contrário pelo seu médico, nunca deve deixar de tomar Orphacol.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Vários doentes tiveram comichão e/ou diarreia; contudo, desconhece-se a probabilidade de ocorrência destes efeitos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Se a comichão e/ou diarreia durarem mais de três dias, informe o seu médico.

Foi notificado um aumento das enzimas hepáticas (transaminases séricas) para vários doentes durante o tratamento com Orphacol (não é possível calcular a frequência a partir dos dados disponíveis). O seu médico decidirá o que fazer se isto ocorrer no seu caso.

Foi comunicada a ocorrência de cálculos biliares após a terapêutica de longo prazo com Orphacol.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Orphacol

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Orphacol após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Orphacol

- A substância ativa é o ácido cólico.
Orphacol 50 mg: cada cápsula contém 50 mg de ácido cólico.
Orphacol 250 mg: cada cápsula contém 250 mg de ácido cólico
- Os outros componentes são:
Conteúdo das cápsulas: Lactose mono-hidratada (ver secção 2, no ponto “Orphacol contém lactose”, para obter mais informações), sílica coloidal anidra, estearato de magnésio
Revestimento da cápsula:
Orphacol 50 mg: gelatina, dióxido de titânio (E171), índigo carmim (E132);
Orphacol 250 mg: gelatina, dióxido de titânio (E171), índigo carmim (E132), óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Orphacol e conteúdo da embalagem

Orphacol é disponibilizado sob a forma de cápsulas de formato oblongo. As cápsulas de 50 mg de ácido cólico são azuis e brancas e as cápsulas de 250 mg de ácido cólico são verdes e brancas. Estão contidas em blisters de 10 cápsulas cada.

As embalagens disponíveis incluem 30, 60 ou 120 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
França

Fabricante

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

Deutschland
THERAVIA
Tel: 08001090001
question@theravia.com

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

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

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

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

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg
THERAVIA
Tél/Tel: +352 278 62 329
question@theravia.com

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

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

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

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

Portugal
THERAVIA
Tel: 800210571
question@theravia.com

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

Slovenija
Medis d.o.o.
Tel: +386 (1) 589 6900
info@medis.si

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

Italia

THERAVIA
Tel : 800 959 161
question@theravia.com

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Este medicamento foi autorizado sob “Circunstâncias Excepcionais”.

Isto significa que foi impossível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença e por razões éticas.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever anualmente qualquer nova informação sobre o medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.