

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Orphacol 50 mg capsule
Orphacol 250 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Orphacol 50 mg capsule
Fiecare capsulă conține acid colic 50 mg.

Orphacol 250 mg capsule
Fiecare capsulă conține acid colic 50 mg.

Excipient(t)i cu efect cunoscut: lactoză monohidrat (145,79 mg per capsulă de 50 mg sau 66,98 mg per capsulă de 250 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Orphacol 50 mg capsule
Capsule alungite, opace, de culoare albastru cu alb.

Orphacol 250 mg capsule
Capsule alungite, opace, de culoare verde cu alb.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Orphacol este indicat pentru tratamentul defectelor congenitale ale sintezei acizilor biliari primari determinate de deficitul de 3β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-steroid oxidoreductază sau de deficitul de Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reductază la sugari, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 18 ani, precum și la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de un gastroenterolog/hepatolog cu experiență sau de un pediatru gastroenterolog/hepatolog în cazul copiilor și adolescenților.

În cazul absenței persistente a răspunsului terapeutic la acidul colic administrat în monoterapie, trebuie luate în considerare alte opțiuni de tratament (vezi pct. 4.4). Pacienții trebuie monitorizați după cum

urmează: la intervale de 3 luni în decursul primului an, la intervale de 6 luni în următorii trei ani și, după aceea, o dată pe an (vezi mai jos).

Doze

Doza trebuie ajustată pentru fiecare pacient în parte, într-o unitate specializată, în funcție de profilurile cromatografice ale acizilor biliari din sânge și/sau urină.

Deficit de 3β -hidroxi- Δ^5 - C_{27} -steroid oxidoreductază

Doza zilnică variază de la 5 până la 15 mg/kg la sugari, copii, adolescenți și adulți. La toate grupele de vârstă, doza minimă este de 50 mg, doza fiind ajustată în etape, cu câte 50 mg. La adulți, doza zilnică nu trebuie să depășească 500 mg.

Deficit de Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reductază

Doza zilnică variază de la 5 până la 15 mg/kg la sugari, copii, adolescenți și adulți. La toate grupele de vârstă, doza minimă este de 50 mg, doza fiind ajustată în etape, cu câte 50 mg. La adulți, doza zilnică nu trebuie să depășească 500 mg.

Doza zilnică poate fi divizată, dacă aceasta constă din mai mult de o capsulă, pentru a imita producerea continuă de acid colic în organism și pentru a reduce numărul de capsule care trebuie luate la o singură administrare.

În timpul inițierii terapiei și ajustării dozei, concentrațiile de acizi biliari din ser și/sau urină trebuie monitorizate intensiv (cel puțin la fiecare trei luni în primul an de tratament, la fiecare șase luni în cel de-al doilea an) utilizând tehnici analitice adecvate. Trebuie să se determine concentrațiile metaboliților anormali ai acizilor biliari sintetizați în cazul deficitului de 3β -hidroxi- Δ^5 - C_{27} -steroid oxidoreductază (acizi 3β , 7α -dihidroxi- și 3β , 7α , 12α -trihidroxi-5-colenoici) sau în deficitul de Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reductază (acizi 3-oxo- 7α -hidroxi- și 3-oxo- 7α , 12α -dihidroxi-4-colenoici). La fiecare investigație, trebuie avută în vedere necesitatea ajustării dozei. Trebuie selectată doza cea mai mică de acid colic care reduce eficace concentrațiile metaboliților acizilor biliari cât mai aproape de zero.

Pacienții care au fost tratați în prealabil cu alți acizi biliari sau alte medicamente pe bază de acid colic trebuie monitorizați atent, în același mod ca cel din timpul inițierii tratamentului cu Orphacol. Doza trebuie ajustată în mod corespunzător, conform descrierii de mai sus.

De asemenea, trebuie monitorizați parametrii hepatici, de preferință mai frecvent decât concentrațiile de acizi biliari din ser și/sau urină. Creșterea concomitentă a valorilor serice ale gama-glutamyltransferazei (GGT), alanin-aminotransferazei (ALT) și/sau acizilor biliari serici peste valorile normale poate indica supradozaj. Au fost observate creșteri tranzitorii ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice la inițierea tratamentului cu acid colic, care nu indică necesitatea unei reduceri a dozei în cazul în care valoarea GGT nu este crescută și dacă valorile serice ale acizilor biliari scad sau se află în intervalul valorilor normale.

După perioada de inițiere, concentrația acizilor biliari din ser și/sau urină (determinată prin utilizarea tehnici analitice adecvate) și parametrii hepatici trebuie determinați cel puțin anual, iar doza trebuie ajustată în mod corespunzător. Trebuie realizate investigații suplimentare sau mai frecvente pentru monitorizarea terapiei în perioadele de creștere rapidă, boală concomitentă și sarcină (vezi pct. 4.6).

Grupe speciale de pacienți

Populație vârstnică (≥ 65 ani)

Nu există experiență în ceea ce privește pacienții vârstnici. Doza de acid colic trebuie ajustată individual.

Insuficiență renală

Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență renală. Doza de acid colic trebuie ajustată individual.

Insuficiență hepatică

Sunt disponibile date limitate pentru pacienții cu insuficiență hepatică minoră până la severă asociată cu deficit de 3β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-steroid oxidoreductază sau deficit de Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reductază. Se preconizează că pacienții vor prezenta un anumit grad de insuficiență hepatică în momentul diagnosticării, care se ameliorează în urma terapiei cu acid colic. Doza de acid colic trebuie ajustată individual.

Nu există experiență la pacienții cu insuficiență hepatică de altă etiologie decât deficitul de 3β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-steroid oxidoreductază sau deficitul de Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reductază și nu se poate face nicio recomandare privind doza. Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie monitorizați îndeaproape (vezi pct. 4.4).

Hipertrigliceridemie familială

Se preconizează faptul că pacienții cu hipertrigliceridemie familială nou diagnosticată sau cu antecedentele heredocolaterale de hipertrigliceridemie familială absorb insuficient acidul colic din intestin. Doza de acid colic pentru pacienții cu hipertrigliceridemie familială va trebui stabilită și ajustată conform descrierii, dar poate fi necesară și sigură o doză crescută, în special mai mare decât doza zilnică limită de 500 mg la pacienții adulți.

Copii și adolescenți

Terapia cu acid colic a fost utilizată la sugari cu vârsta mai mare de o lună, precum și pentru copii și adolescenți. Recomandările privind doza reflectă utilizarea la această grupă de pacienți. Doza zilnică la sugari cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 2 ani, la copii și adolescenți variază între 5 până la 15 mg/kg și trebuie ajustată individual pentru fiecare pacient.

Mod de administrare

Capsulele de Orphacol trebuie luate împreună cu alimente, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi, dimineața și/sau seara. Administrarea cu alimente poate crește biodisponibilitatea acidului colic și îmbunătăți tolerabilitatea. Orele regulate și fixe de administrare favorizează complianța la tratament a pacientului sau a însoțitorului. Capsulele trebuie înghițite întregi cu apă, fără a le mesteca. Pentru sugarii și copiii care nu pot înghiți capsule, capsulele pot fi deschise, iar conținutul adăugat în lapte praf pentru sugari sau suc. Pentru informații suplimentare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea concomitentă de fenobarbital și primidonă cu acid colic (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Au fost raportate cazuri de hepatotoxicitate severă, inclusiv cazuri cu rezultat letal, în cazul utilizării acidului colic. Tratamentul cu acid colic la pacienții cu insuficiență hepatică preexistentă trebuie administrat sub monitorizare atentă și, în cazul tuturor pacienților, trebuie oprit dacă funcția hepatocelulară anormală, măsurată în funcție de timpul de protrombină, nu se ameliorează în decurs de 3 luni de la inițierea tratamentului cu acid colic. Trebuie observată o scădere concomitentă a valorii totale a acizilor biliari din urină. Tratamentul trebuie oprit precoce dacă există indicatori clari ai insuficienței hepatice severe.

Hipertrigliceridemie familială

Pacienții cu hipertrigliceridemie familială nou diagnosticată sau cu hipertrigliceridemie familială în antecedentele heredocolaterale pot prezenta o absorbție insuficientă a acidului colic din intestin. Doza de acid colic la acești pacienți trebuie stabilită și ajustată conform descrierii, dar poate fi necesară o doză crescută, în special mai mare decât doza zilnică limită de 500 mg la pacienții adulți.

Excipienți

Capsulele de Orphacol conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Fenobarbitalul și primidona, care este parțial metabolizată la fenobarbital, antagonizează efectul acidului colic. Utilizarea fenobarbitalului sau primidonei la pacienții cu deficit de 3β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-steroid oxidoreductază sau deficit de Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reductază tratați cu acid colic este contraindicată (vezi pct. 4.3). Trebuie utilizate tratamente alternative.

Ciclosporina modifică farmacocinetica acidului colic prin inhibarea captării hepatice și a secreției hepatobiliare a acizilor biliari, precum și farmacodinamica acestuia prin inhibarea colesterol 7 α -hidroxilazei. Administrarea concomitentă trebuie evitată. Dacă administrarea ciclosporinei este considerată necesară, concentrațiile serice și urinare ale acizilor biliari trebuie monitorizate cu atenție, iar doza de acid colic trebuie ajustată în mod corespunzător.

Secheștrânții de acizi biliari (colestiramină, colestipol, colesevelam) și anumite antiacide (de exemplu, hidroxidul de aluminiu) leagă acizii biliari și determină eliminarea acestora. Se preconizează că administrarea acestor medicamente reduce efectul acidului colic. Doza de secheștrânți de acizi biliari sau de antiacide trebuie administrată separat de doza de acid colic la un interval de 5 ore, indiferent care medicament este administrat primul.

Acidul ursodeoxicolic inhibă în mod competitiv absorbția altor acizi biliari, inclusiv a acidului colic, și îi înlocuiește în circuitul enterohepatic, reducând eficacitatea inhibării prin feedback negativ asupra sintezei acizilor biliari asigurată de acidul colic oral. În cazul pacienților cărora li se prescrie administrarea de acid ursodeoxicolic și acid colic în asociere în doze unice, ambele medicamente trebuie administrate separat: un medicament ar trebui administrat dimineața, iar celălalt medicament ar trebui administrat seara, indiferent de medicamentul administrat prima oară. În cazul pacienților cărora li se prescrie administrarea de acid ursodeoxicolic și acid colic în asociere în doze divizate de acid colic și/sau acid ursodeoxicolic pe parcursul zilei, aceste medicamente trebuie administrate separat, la distanță de câteva ore.

Efectul alimentelor asupra biodisponibilității acidului colic nu a fost studiat. Există, în teorie, posibilitatea ca administrarea împreună cu alimente să crească biodisponibilitatea acidului colic și să îmbunătățească tolerabilitatea.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Nu sunt necesare măsuri contraceptive la femeile aflate la vârsta fertilă tratate cu acid colic sau la partenerii acestora. Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se efectueze un test de sarcină de îndată ce se suspectează sarcina.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea acidului colic la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 20 de rezultate obținute din sarcini). Sarcinile expuse nu au indicat reacții adverse la acidul colic, iar copiii

au fost sănătoși și normali. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Este extrem de important ca gravidele să își continue terapia în timpul sarcinii. Ca măsură de precauție, femeile gravide și feții trebuie monitorizați cu atenție.

Alăptarea

Acidul colic și metaboliții acestuia se excretă în laptele uman, dar la doze terapeutice ale Orphacol nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați. Orphacol poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele acidului colic asupra fertilității. La doze terapeutice, nu se anticipează niciun efect asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Acidul colic nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datorită rarității bolii, informațiile despre reacțiile adverse cele mai grave și/sau care apar cel mai frecvent sunt limitate. Diareea, creșterea valorilor serice ale transaminazelor și pruritul au fost asociate cu supradozajul și au dispărut după reducerea dozei. A fost raportată dezvoltarea de calculi biliari asociată cu tratamentul pe termen lung, la un număr foarte limitat de pacienți.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În următorul tabel sunt prezentate reacțiile adverse raportate în literatura de specialitate în asociere cu tratamentul cu acid colic. Frecvența acestor reacții este necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă
Tulburări gastro-intestinale	Diaree
Tulburări hepatobiliare	Creștere a valorilor serice ale transaminazelor Calculi biliari
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Apariția pruritului și/sau diareei a fost observată în timpul tratamentului cu Orphacol. Aceste reacții s-au diminuat după reducerea dozei și sugerează un supradozaj. Pacienții care prezintă prurit și/sau diaree persistentă trebuie investigați pentru depistarea unui potențial supradozaj, printr-un test de determinare a acizilor biliari serici și/sau urinari (vezi pct. 4.9).

A fost raportată prezența calculilor biliari în urma terapiei pe termen lung.

Copii și adolescenți

Informațiile prezentate privind siguranța sunt obținute în principal de la copii și adolescenți. Literatura de specialitate disponibilă nu este suficientă pentru a detecta o diferență în ceea ce privește siguranța administrării acidului colic în cadrul grupelor de vârstă la copii și adolescenți sau între copii și adolescenți și adulți.

Alte grupe speciale de pacienți

Vă rugăm să consultați pct. 4.2 referitor la utilizarea Orphacol la grupe speciale de pacienți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Au fost raportate episoade de supradozaj simptomatic, incluzând supradozaj accidental. Caracteristicile clinice s-au limitat la prurit și diaree. Analizele de laborator au indicat o creștere a valorilor serice ale gama-glutamyltransferazei (GGT), transaminazelor și acizilor biliari. Reducerea dozei a determinat dispariția semnelor clinice și corectarea valorilor anormale ale parametrilor de laborator.

În cazul unui supradozaj accidental, după normalizarea semnelor clinice și/sau a anomaliilor biologice, tratamentul trebuie continuat la doza recomandată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapie biliară și hepatică, derivați de acizi biliari, codul ATC: A05AA03

Acidul colic este acidul biliar primar predominant la om. La pacienții cu deficit congenital de 3β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-steroid oxidoreductază și Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reductază, biosinteza acizilor biliari primari este redusă sau absentă. Ambele afecțiuni congenitale sunt extrem de rare, cu o prevalență în Europa de aproximativ 3 până la 5 pacienți cu deficit de 3β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-steroid oxidoreductază la 10 milioane de locuitori și o prevalență estimată de zece ori mai mică pentru deficitul de Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reductază. În absența tratamentului, metaboliții nefiziologici colestatici și hepatotoxici ai acizilor biliari se întâlnesc preponderent în ficat, ser și urină. Temeiul rațional pentru tratament constă în refacerea componentei dependente de acizi biliari a fluxului biliar, permițând restabilirea secreției biliare și eliminării pe cale biliară a metaboliților toxici, inhibarea producerii de metaboliți toxici ai acizilor biliari prin feedback negativ asupra colesterol 7 α -hidroxilazei, care este o enzimă de limitare a vitezei de sinteză a acizilor biliari, și ameliorarea statusului nutrițional al pacientului, prin corectarea malabsorbției intestinale de lipide și vitamine liposolubile.

Experiența clinică a fost raportată în literatura de specialitate pentru cohorte mici de pacienți și rapoarte de caz individuale; numărul absolut de pacienți este mic, din cauza rarității celor două afecțiuni. De asemenea, această raritate a făcut imposibilă desfășurarea de studii clinice controlate. În total, în literatura de specialitate sunt raportate rezultate ale tratamentului cu acid colic pentru aproximativ 60 de pacienți cu deficit de 3β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-steroid oxidoreductază. Date detaliate pe termen lung privind tratamentul cu acid colic administrat în monoterapie sunt disponibile pentru 15 pacienți, ținută sub observație timp de până la 12,9 ani. În literatura de specialitate sunt raportate rezultate ale tratamentului cu acid colic pentru șapte pacienți cu deficit de Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reductază, timp de până la 14 ani. Date detaliate pe termen mediu și lung sunt disponibile pentru 5 dintre acești pacienți, din care unul a fost tratat cu acid colic administrat în monoterapie. S-a demonstrat că terapia orală cu acid colic întârzie sau preîntâmpină necesitatea unui transplant hepatic, restabilește valorile normale ale parametrilor de laborator, ameliorează leziunile histologice ale ficatului și îmbunătățește semnificativ toate simptomele pacientului. Analiza spectrometrică de masă a urinei în timpul terapiei cu acid colic indică prezența acidului colic și o reducere

pronunțată sau chiar eliminarea completă a metaboliților toxici ai acizilor biliari. Acest lucru reflectă restabilirea unui control eficient, prin feedback, al sintezei acizilor biliari și a unui echilibru metabolic. În plus, concentrația plasmatică a acidului colic a fost normală, iar concentrațiile plasmatice ale vitaminelor liposolubile au fost restabilite în intervalul valorilor normale.

Copii și adolescenți

Experiența clinică raportată în literatura de specialitate provine de la o populație de pacienți cu deficit congenital de 3β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-steroid oxidoreductază sau cu deficit congenital de Δ^4 -3-oxosteroid- 5β -reductază, care include, în principal, sugari cu vârsta mai mare de o lună, copii și adolescenți. Cu toate acestea, numărul absolut de cazuri este mic.

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii și din motive etice nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Acidul colic, un acid biliar primar, este absorbit parțial în ileon. Partea rămasă este transformată prin reducerea grupului 7α -hidroxi în acid deoxicolic (3α , 12α -dihidroxi) de către bacteriile intestinale. Acidul deoxicolic este un acid biliar secundar. Peste 90% din acizii biliari primari și secundari sunt reabsorbiți în ileon de către un transportator specific activ și sunt reciclați spre ficat prin vena portă; restul se excretă în fecale. O mică fracțiune de acizi biliari se excretă în urină.

Nu sunt disponibile date din studii farmacocinetice efectuate cu Orphacol.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice din literatura de specialitate nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere. Studiile nu au fost realizate însă cu același nivel de detaliu ca pentru un agent farmaceutic, întrucât acidul colic este o substanță fiziologică atât la animale cât și om.

La șoareci, DL₅₀ de acid colic administrată intravenos este de 350 mg/kg greutate corporală.

Administrarea parenterală poate cauza hemoliză și stop cardiac. În cazul administrării pe cale orală, acizii biliari și sărurile au, în general, doar un potențial toxic minor. DL₅₀ administrată oral la șoareci este de 1520 mg/kg. În studiile cu doză repetată, efectele frecvent raportate ale acidului colic au inclus scăderea greutății corporale, diaree și leziuni hepatice cu valori serice crescute ale transaminazelor. Greutatea crescută a ficatului și calculii biliari au fost raportați în studiile cu doză repetată, în cadrul cărora acidul colic a fost administrat concomitent cu colesterol.

Acidul colic a prezentat o activitate mutagenă nesemnificativă într-o serie de teste de genotoxicitate efectuate *in vitro*. Studiile la animale au demonstrat că acidul colic nu induce efecte teratogene sau toxicitate fetală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Lactoză monohidrat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Învelișul capsulei de Orphacol 50 mg:

Gelatină (de origine bovină)
Dioxid de titan (E171)
Albastru carmin (E132)

Învelișul capsulei de Orphacol 250 mg:

Gelatină (de origine bovină)
Dioxid de titan (E171)
Albastru carmin (E132)
Oxid galben de fer (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC/PVDC-aluminiu a câte 10 capsule.
Mărimi de ambalaj: 30, 60, 120.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Utilizare la copii și adolescenți

Vezi și pct. 4.2. Pentru sugarii și copiii care nu pot înghiți capsule, capsulele pot fi deschise, iar conținutul adăugat în lapte praf pentru bebeluși sau în suc de mere/portocale sau de mere/caise adaptat pentru sugari. Și alte alimente, precum iaurtul sau compotul de fructe, pot fi adecvate pentru administrare, dar nu sunt disponibile date referitoare la compatibilitate sau palatabilitate.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Capsula de Orphacol 50 mg:

EU/1/13/870/001

EU/1/13/870/002

EU/1/13/870/003

Capsula de Orphacol 250 mg:

EU/1/13/870/004

EU/1/13/870/005

EU/1/13/870/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 12 septembrie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Franța

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP, în acord cu autoritățile competente din statele membre, pune în aplicare, înainte de lansare, un program educațional pentru medici, al cărui scop este să ofere materiale educaționale privind diagnosticarea corectă și abordarea terapeutică a tratamentului viciilor congenitale ale sintezei acizilor biliari primari determinate de deficitul de 3β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-steroid oxidoreductază sau de deficitul de Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reductază și să informeze cu privire la riscurile estimate și potențiale asociate cu tratamentul.

Programul educațional pentru medici trebuie să conțină următoarele elemente esențiale:

- Eliberarea pe bază de prescripție medicală a unei doze supraterapeutice (termen MedDRA: toxicitatea medicamentelor)
- Riscul de calculi biliari

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
THERAVIA se angajează să monitorizeze siguranța și eficacitatea administrării la pacienții tratați cu Orphacol dintr-o bază de date de supraveghere a pacienților pentru care protocolul a fost aprobat de CHMP și este documentat în PMR-ul pentru Orphacol. Obiectivele acestui program de supraveghere sunt de a monitoriza datele cumulate privind eficacitatea și siguranța tratamentului cu Orphacol al viciilor congenitale ale sintezei acizilor biliari primari determinate de deficitul de 3β-hidroxi-Δ^5-C₂₇-steroid oxidoreductază sau de deficitul de Δ^4-3-oxosteroid-5β-reductază la sugari, copii, adolescenți și adulți. Rapoartele privind progresele de recrutare din baza de date de supraveghere a pacienților vor fi analizate și transmise către CHMP în momentul RPAS-urilor (pentru siguranță) și al reevaluărilor anuale (pentru eficacitate și siguranță). Progresele și rezultatele din baza de date vor reprezenta baza reevaluărilor anuale ale raportului beneficiu/risc pentru Orphacol.	- primul RPAS - reevaluarea anuală

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Orphacol 50 mg capsule
Orphacol 250 mg capsule
Acid colic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține acid colic 50 mg.
Fiecare capsulă conține acid colic 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 capsule
60 capsule
120 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se mesteca.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Franța

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}

SN {număr}

NN {număr}

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ
--

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Orphacol 50 mg capsule
Orphacol 250 mg capsule
Acid colic

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ
--

THERAVIA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Orphacol 50 mg capsule

Orphacol 250 mg capsule

Acid colic

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Orphacol și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Orphacol
3. Cum să luați Orphacol
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Orphacol
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Orphacol și pentru ce se utilizează

Orphacol conține acid colic, un acid biliar care este produs, în mod normal, de ficat. Anumite afecțiuni medicale sunt cauzate de dereglări ale producerii de acizi biliari, Orphacol fiind utilizat pentru tratamentul sugarilor începând cu vârsta de o lună până la vârsta de 2 ani, al copiilor, adolescenților și adulților cu aceste afecțiuni. Acidul colic conținut în capsulele de Orphacol înlocuiește acizii biliari care lipsesc, din cauza dereglării producerii de acizi biliari.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Orphacol

Nu luați Orphacol

- dacă sunteți alergic la acid colic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă luați fenobarbital sau primidonă, un medicament pentru tratamentul epilepsiei.

Atenționări și precauții

În cursul tratamentului, medicul dumneavoastră va efectua diferite analize ale sângelui și urinei, la momente diferite, pentru a vedea cum gestionează organismul dumneavoastră acest medicament și a ajuta la stabilirea dozei de care aveți nevoie. Va fi nevoie de analize mai frecvente dacă sunteți într-o perioadă de creștere rapidă, dacă sunteți bolnav (de exemplu, dacă aveți probleme cu ficatul) sau dacă sunteți gravidă.

Orphacol împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Unele medicamente utilizate pentru scăderea concentrațiilor de colesterol, așa-numiții sechestranți de acizi biliari (colestiramină, colestipol, colesevelam) și medicamentele pentru tratamentul arsurilor la stomac ce conțin aluminiu pot diminua efectul Orphacol. Dacă utilizați aceste medicamente, luați Orphacol cu cel puțin 5 ore înainte sau cu cel puțin 5 ore după administrarea acestor medicamente. De asemenea, ciclosporina (un medicament utilizat pentru supresia sistemului imunitar) poate modifica efectul Orphacol. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați ciclosporină.

Acidul ursodeoxicolic poate diminua efectul Orphacol dacă ambele medicamente sunt administrate în același timp. În cazul în care vi se prescrie acid ursodeoxicolic împreună cu Orphacol în doze unice, luați un medicament dimineața și celălalt medicament seara. Dacă vi se prescriu doze divizate de acid ursodeoxicolic și/sau Orphacol, întrebați medicul sau farmacistul despre secvența adecvată de administrare, deoarece aceste medicamente trebuie administrate separat, la interval de câteva ore.

Sarcina și alăptarea

Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră dacă intenționați să rămâneți gravidă. Efectuați un test de sarcină imediat ce bănuiți că ați putea fi gravidă. Este foarte important să continuați administrarea Orphacol în timpul sarcinii.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Orphacol, medicul dumneavoastră va decide care sunt tratamentul și doza optime în cazul dumneavoastră. Ca măsură de precauție, dumneavoastră și fătul dumneavoastră trebuie să fiți monitorizați cu atenție în timpul sarcinii.

Orphacol poate fi utilizat în timpul alăptării. Spuneți medicului dumneavoastră dacă intenționați să alăptați sau dacă alăptați, înainte de a lua Orphacol.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se preconizează că Orphacol va avea vreun efect asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Orphacol conține lactoză

Orphacol conține un anumit zahăr (lactoză monohidrat). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Orphacol

Luați întotdeauna Orphacol exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza inițială uzuală este de 5 până la 15 mg per kilogram greutate corporală, în fiecare zi, la sugari, copii, adolescenți și adulți.

Înainte de tratament, medicul dumneavoastră va efectua o evaluare pe baza analizelor dumneavoastră de laborator pentru a stabili doza corectă pentru dumneavoastră. Ulterior, doza va fi modificată de către medicul dumneavoastră, în funcție de răspunsul organismului dumneavoastră.

Capsulele de Orphacol se administrează pe cale orală, în timpul unei mese, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi, dimineața și/sau seara. Administrarea Orphacol la momente regulate în timpul unei mese vă va permite să vă amintiți să luați acest medicament și poate ajuta organismul dumneavoastră să-l asimileze mai bine. Capsulele trebuie înghițite întregi cu apă. Nu mestecați capsulele.

Dacă medicul dumneavoastră a prescris o doză pentru care trebuie să luați mai multe capsule pe zi, dumneavoastră și medicul dumneavoastră puteți decide cum vă veți administra doza pe parcursul zilei. De exemplu, puteți lua o capsulă dimineața și una seara. Astfel, va trebui să luați mai puține capsule odată. Totuși, acest lucru s-ar putea să nu fie posibil dacă vi s-a prescris în același timp un alt medicament care conține acid ursodeoxicolic. În acest caz, trebuie să solicitați asistență din partea medicului sau a farmacistului în legătură cu secvența adecvată de administrare a acidului ursodeoxicolic și a Orphacol pe parcursul zilei, deoarece aceste medicamente trebuie administrate separat, la interval de câteva ore.

Utilizarea la copii

Pentru bebelușii și copiii care nu pot înghiți capsulele, capsula poate fi deschisă, iar conținutul acesteia poate fi adăugat în lapte praf pentru bebeluși sau în suc de mere/portocale sau de mere/caise adaptat pentru copiii mici.

Dacă luați mai mult Orphacol decât trebuie

Dacă ați luat mai mult Orphacol decât trebuie, contactați-vă medicul în cel mai scurt timp. Acesta va evalua rezultatele analizelor dumneavoastră de laborator și vă va sfătui când să vă reluați tratamentul, la doza normală.

Dacă uitați să luați Orphacol

Luați următoarea doză atunci când ați lua-o în mod normal. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Orphacol

Există un risc de afectare permanentă a ficatului dacă încetați să luați Orphacol. Nu trebuie să încetați niciodată să luați Orphacol, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă sfătuiește astfel.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Mai mulți pacienți au prezentat mâncărimi și/sau diaree, însă nu se știe cât de probabil este să se producă aceste reacții (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile). Dacă mâncărimile și/sau diareea durează mai mult de trei zile, spuneți medicului dumneavoastră.

La câțiva pacienți, a fost raportată o creștere a valorilor enzimelor ficatului (transaminaze serice) în cursul tratamentului cu Orphacol (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile). Medicul dumneavoastră va decide ce trebuie făcut dacă vi se întâmplă acest lucru.

A fost raportată formarea de calculi biliari ca urmare a terapiei pe termen lung cu Orphacol.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin

intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V*](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Orphacol

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Orphacol după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Orphacol

- Substanța activă este acidul colic.
Orphacol 50 mg: fiecare capsulă conține acid colic 50 mg.
Orphacol 250 mg: fiecare capsulă conține acid colic 250 mg.
- Celelalte componente sunt:
Conținutul capsulelor: lactoză monohidrat (vezi punctul 2, paragraful „Orphacol conține lactoză”, pentru mai multe informații), dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu
Capsula:
Orphacol 50 mg: gelatină, dioxid de titan (E171), albastru carmin (E132);
Orphacol 250 mg: gelatină, dioxid de titan (E171), albastru carmin (E132), oxid galben de fer (E172).

Cum arată Orphacol și conținutul ambalajului

Orphacol este disponibil sub formă de capsule de formă alungită. Capsulele care conțin acid colic 50 mg sunt albastru cu alb, iar capsulele care conțin acid colic 250 mg sunt verde cu alb. Acestea sunt ambalate în blistere a câte 10 capsule fiecare.

Sunt disponibile mărimi de ambalaj de 30, 60 și 120 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Franța

Fabricantul

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Franța

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien
THERAVIA
Tél/Tel: +32 (0)2 808 2973
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: 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

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii și din motive etice nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.