

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Orphacol 50 mg tvrdé kapsuly
Orphacol 250 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Orphacol 50 mg kapsuly
Každá tvrdá kapsula obsahuje 50 mg kyseliny cholovej.

Orphacol 250 mg kapsuly
Každá tvrdá kapsula obsahuje 250 mg kyseliny cholovej.

Pomocná látka so známym účinkom: Mohohydrát laktózy (145,79 mg na 50 mg kapsulu a 66,98 mg na 250 mg kapsulu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Orphacol 50 mg kapsuly
Podlhovastá nepriehľadná modrá a biela kapsula.

Orphacol 250 mg kapsuly
Podlhovastá nepriehľadná zelená a biela kapsula.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Orphacol je indikovaný dojčatám, deťom a dospievajúcim vo veku 1 mesiac až 18 rokov a dospelým na liečbu vrodených porúch syntézy primárnych žľazových kyselín v dôsledku deficiencie 3 β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-oxidoreduktázy alebo deficiencie Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reduktázy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musí začať a sledovať skúsený gastroenterológ/hepatológ, alebo v prípade pediatrických pacientov pediatrický gastroenterológ/hepatológ.

V prípade, že pretrváva nedostatočná odpoveď na liečbu kyselinou cholovou v monoterapii, majú sa zvážiť iné možnosti liečby (pozri časť 4.4). Pacienti majú byť sledovaní počas prvého roka raz za tri mesiace, počas ďalších troch rokov raz za šesť mesiacov a potom raz za rok (pozri ďalej).

Dávkovanie

Dávka sa musí upraviť pre každého pacienta na špecializovanej jednotke podľa chromatografického profilu žlčových kyselín v krvi a/alebo moči.

Deficiencia 3 β -hydroxy- Δ -C₂₇-steroid-oxidoreduktázy

Denná dávka v prípade dojčiat, detí, dospievajúcich a dospelých je v rozsahu od 5 do 15 mg/kg.

Minimálna dávka vo všetkých vekových skupinách je 50 mg a táto dávka sa upravuje postupne po 50 mg.

V prípade dospelých by denná dávka nemala prekročiť 500 mg.

Deficiencia Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reduktázy

Denná dávka v prípade dojčiat, detí, dospievajúcich a dospelých je v rozsahu od 5 do 15 mg/kg.

Minimálna dávka vo všetkých vekových skupinách je 50 mg a táto dávka sa upravuje postupne po 50 mg.

V prípade dospelých denná dávka nemá prekročiť 500 mg.

Keď denná dávka obsahuje viac ako jednu kapsulu, táto dávka sa môže rozdeliť, aby sa v tele napodobnila nepretržitá tvorba kyseliny cholovej a aby sa znížil počet kapsúl, ktoré sa musia užiť pri jednom podaní.

Pri začatí liečby a pri úprave dávky sa majú intenzívne sledovať hladiny žlčových kyselín v sére a moči (najmenej raz za tri mesiace počas prvého roka liečby a raz za šesť mesiacov počas druhého roka) pomocou vhodných analytických metód. Majú sa stanoviť koncentrácie abnormálnych metabolitov žlčových kyselín syntetizovaných pri deficiencii 3 β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-oxidoreduktázy (kyselina 3 β , 7 α -dihydroxy- a 3 β , 7 α , 12 α -trihydroxy-5-cholenoová) alebo pri deficiencii Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reduktázy (kyselina 3-oxo-7 α -hydroxy- a 3-oxo-7 α , 12 α -dihydroxy-4-cholenoová). Pri každom vyšetrení sa musí zvážiť potreba úpravy dávky. Má sa zvoliť najnižšia dávka kyseliny cholovej, ktorá účinne znižuje metabolity žlčových kyselín čo najbližšie k nulovej hladine.

Pacienti, ktorí sa predtým liečili inými žlčovými kyselinami alebo inými prípravkami obsahujúcimi kyselinu cholovú, sa pri začatí liečby liekom Orphacol majú tiež rovnakým spôsobom pozorne sledovať. V súlade s tým sa má upraviť dávka podľa uvedeného opisu.

Majú sa sledovať aj parametre pečene, prednostne častejšie ako hladina žlčových kyselín v sére a moči. Súbežné zvýšenie sérovej hladiny gama-glutamyltransferázy (GGT), alanínaminotransferázy (ALT) a/alebo sérovej hladiny žlčových kyselín nad normál môže naznačovať predávkovanie. Na začiatku liečby kyselinou cholovou sa pozorovalo prechodné zvýšenie hladiny transamináz, ktoré nenaznačuje potrebu zníženia dávky, ak hladina GGT nie je zvýšená a ak sa sérové hladiny žlčových kyselín znižujú alebo sú v normálnom rozsahu.

Po začatí liečby sa aspoň každý rok majú určiť žlčové kyseliny v sére a moči (pomocou vhodných analytických metód) a parametre pečene a v súlade s tým sa má upraviť dávka. Na sledovanie liečby počas obdobia rýchleho rastu, súbežného ochorenia a gravidity sa majú uskutočniť ďalšie alebo častejšie vyšetrenia (pozri časť 4.6).

Špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti (vo veku $\geq$ 65 rokov)

V prípade starších pacientov nie sú žiadne skúsenosti. Dávka kyseliny cholovej sa má upraviť individuálne.

Poškodenie funkcie obličiek

V prípade pacientov s poškodením funkcie obličiek nie sú dostupné žiadne údaje. Dávka kyseliny cholovej sa má upraviť individuálne.

Poškodenie funkcie pečene

V prípade pacientov s miernym až závažným poškodením funkcie pečene spojeným s deficienciou 3β —hydroxy- Δ^5 -C₂₇—steroid-oxidoreduktázy alebo s deficienciou Δ^4 —3—oxosteroid-5 β -reduktázy sú dostupné obmedzené údaje. Pacienti musia mať diagnostikovaný určitý stupeň poškodenia funkcie pečene, ktorý sa zlepší liečbou pomocou kyseliny cholovej. Dávka kyseliny cholovej sa má upraviť individuálne.

V prípade pacientov s poškodením funkcie pečene z iných príčin ako je deficiencia 3β —hydroxy- Δ^5 -C₂₇—steroid-oxidoreduktázy alebo deficiencia Δ^4 —3—oxosteroid-5 β -reduktázy neexistujú žiadne skúsenosti a nemôže sa poskytnúť žiadne odporúčanie týkajúce sa dávky. Pacienti s poškodením funkcie pečene sa majú pozorne sledovať (pozri časť 4.4).

Familiárna hypertriglyceridémia

Predpokladá sa, že kyselina cholová sa u pacientov s čerstvo diagnostikovanou familiárnou hypertriglyceridémiou alebo s rodinnou anamnézou familiárnej hypertriglyceridémie slabo absorbuje v čreve. Dávka kyseliny cholovej pre pacientov s familiárnou hypertriglyceridémiou sa bude musieť stanoviť a upraviť, ako už bolo uvedené, ale možno bude potrebné a bezpečné zvýšiť dávku, oveľa viac, ako je denný limit 500 mg pre dospelých pacientov.

Pediatrická populácia

Liečba kyselinou cholovou sa používa v prípade dojčiat vo veku od jedného mesiaca, a v prípade detí a dospievajúcich. Odporúčania týkajúce sa dávky odzrkadľujú použitie lieku v tejto skupine pacientov. Denná dávka v prípade dojčiat vo veku od 1 mesiaca do 2 rokov, detí a dospievajúcich je v rozsahu od 5 do 15 mg/kg a musí sa upraviť individuálne pre každého pacienta.

Spôsob podávania

Kapsuly lieku Orphacol sa musia užívať s jedlom približne v rovnakom čase každý deň, ráno a/alebo večer. Podávanie lieku s jedlom môže zvýšiť biologickú dostupnosť kyseliny cholovej a zlepšiť tolerovateľnosť. Pravidelný a pevný čas podávania lieku umožňuje pacientovi alebo opatrovateľovi dodržiavať liečbu. Kapsuly sa nesmú žuvať, musia sa prehltnúť celé a zapíť vodou.

Pre dojčatá a deti, ktoré nemôžu kapsuly prehltnúť, sa kapsuly môžu otvoriť a obsah možno pridať do dojčenského mlieka alebo do džúsu. Ďalšie informácie sú uvedené v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné použitie fenobarbitalu a primidónu s kyselinou cholovou (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri použití kyseliny cholovej boli hlásené prípady závažnej hepatotoxicity vrátane prípadov končiacich úmrtím. Liečba kyselinou cholovou u pacientov s už existujúcim poškodením pečene má prebiehať pod prísnym dohľadom a u všetkých pacientov sa má liečba ukončiť, ak sa abnormálna hepatocelulárna funkcia meraná protrombínovým časom nezlepší do 3 mesiacov po začatí liečby kyselinou cholovou. Má sa sledovať súbežné zníženie hladiny celkových žlčových kyselín v moči. Ak sa zistia zjavné náznaky závažného zlyhávania pečene, liečba sa má ukončiť skôr.

Familiárna hypertriglyceridémia

Pacienti s čerstvo diagnostikovanou familiárnou hypertriglyceridémiou alebo s rodinnou anamnézou familiárnej hypertriglyceridémie môžu slabo absorbovať kyselinu cholovú z čрева. Dávka kyseliny cholovej v prípade takýchto pacientov sa má stanoviť a upraviť, ako už bolo uvedené, ale možno bude potrebná zvýšená dávka, a to oveľa vyššia, ako je denný limit 500 mg pre dospelých pacientov.

Pomocné látky

Liek Orphacol kapsuly obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovou deficienciou laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Fenobarbital a primidón, ktorý sa čiastočne metabolizuje na fenobarbital, pôsobí proti účinku kyseliny cholinej. Použitie fenobarbitalu alebo primidónu v prípade pacientov s deficienciou 3β —hydroxy- Δ^5 -C₂₇—steroid—oxidoreduktázy alebo s deficienciou Δ^4 —3—oxosteroid— 5β —reduktázy liečených kyselinou cholinou je kontraindikované (pozri časť 4.3). Má sa použiť alternatívna liečba.

Cyklosporín mení farmakokinetiku kyseliny cholinej inhibíciou vychytávania žľových kyselín pečnou a hepatobiliárnou sekréciou žľových kyselín, ako aj jej farmakodynamiku inhibíciou cholesterol 7α —hydroxylázy. Má sa vyhnúť sa súbežnému podávaniu týchto liekov. Ak sa podávanie cyklosporínu považuje za nevyhnutné, majú sa pozorne sledovať hladiny žľových kyselín v sére a moči a v súlade s tým sa má upraviť dávka kyseliny cholinej.

Sekvestranty žľových kyselín (cholestyramín, kolestipol, kolesevelam) a určité antacidy (napr. hydroxid hlinitý) sa viažu na žľové kyseliny, čo vedie k ich vylúčeniu. Predpokladá sa, že podávanie týchto liekov znižuje účinok kyseliny cholinej. Sekvestranty žľových kyselín alebo antacidy sa musia podávať v 5—hodinovom odstupe od dávky kyseliny cholinej bez ohľadu na to, ktorý liek sa podáva prvý.

Kyselina ursodeoxycholová kompetitívne inhibuje absorpciu iných žľových kyselín vrátane kyseliny cholinej a nahrádza ich v enterohepatálnych zásobách, čím znižuje účinnosť negatívnej spätnej väzby inhibície syntézy žľových kyselín, ktorú zabezpečuje perorálna kyselina cholová. U pacientov, ktorým je predpísaná kombinácia kyseliny ursodeoxycholovej a kyseliny cholinej a tieto lieky sú podávané samostatne raz denne, sa má podávanie oboch liekov oddeliť: jeden liek sa má podávať ráno a druhý večer, bez ohľadu na to, ktorý liek sa podáva ako prvý. U pacientov, ktorým je predpísaná kombinácia kyseliny ursodeoxycholovej a kyseliny cholinej, s rozdelenými dávkami kyseliny cholinej a/alebo kyseliny ursodeoxycholovej počas dňa, má byť medzi podávaním týchto liekov dodržaný časový interval niekoľkých hodín.

Vplyv potravy na biologickú dostupnosť kyseliny cholinej sa neskúmal. Teoreticky je možné, že podávanie lieku s jedlom môže zvýšiť biologickú dostupnosť kyseliny cholinej a zlepšiť tolerovateľnosť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku liečené kyselinou cholinou alebo ich partneri nemusia používať antikoncepcné opatrenia. Ak majú ženy vo fertilnom veku podozrenie, že sú gravidné, ihneď si musia urobiť test gravidity.

Gravidita

O použití kyseliny cholinej u gravidných žien je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 20 exponovaných gravidít). V rámci exponovaných gravidít sa nepreukázali žiadne nežiaduce reakcie na kyselinu cholovú, a výsledkom boli normálne, zdravé deti. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Je mimoriadne dôležité, aby gravidné ženy pokračovali počas gravidity v liečbe. Gravidné ženy a ich nenarodené deti sa majú v rámci prevencie pozorne sledovať.

Dojčenie

Kyselina cholová a jej metabolity sa vylučujú do materského mlieka, ale pri terapeutických dávkach lieku Orphacol sa nepredpokladá žiadny účinok na dojčených novorodencov/dojčatá. Liek Orphacol sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve kyseliny cholinej na fertilitu. Pri terapeutických dávkach sa nepredpokladá žiadny vplyv na fertilitu.

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kyselina cholová nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Z dôvodu zriedkavého výskytu tohto ochorenia sú iba obmedzené informácie o najzávažnejších a/alebo najčastejších sa vyskytujúcich nežiaducich účinkoch. S predávkovaním sa spája hnačka, zvýšenie transamináz a pruritus, ktoré vymiznú po znížení dávky. U veľmi nízkeho počtu pacientov bola hlásená tvorba žlčových kameňov súvisiaca s dlhodobým užívaním.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka obsahuje nežiaduce reakcie pri liečbe kyselinou cholovou uvedené v literatúre. Frekvencia týchto reakcií nie je známa (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduca reakcia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšenie transamináz Žlčové kamene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Počas liečby liekom Orphacol sa pozoroval pruritus a/alebo hnačka. Tieto reakcie ustúpili po znížení dávky a naznačujú predávkovanie. Pacienti s pruritom a/alebo pretrvávajúcou hnačkou sa majú vyšetriť na potenciálne predávkovanie pomocou testu žlčových kyselín v sére a/alebo moči (pozri časť 4.9).

Po dlhodobej liečbe bol hlásený výskyt žlčových kameňov.

Pediatrická populácia

Predložené informácie o bezpečnosti pochádzajú najmä od pediatrických pacientov. Z dostupnej literatúry sa nedá dostatočne zistiť rozdiel v bezpečnosti kyseliny cholinej medzi pediatrickými vekovými skupinami alebo medzi pediatrickými pacientmi a dospelými.

Iné osobitné skupiny pacientov

Informácie o použití Orhacolu u osobitných skupín pacientov nájdete v časti 4.2.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Boli hlásené epizódy symptomatického predávkovania vrátane náhodného predávkovania. Klinické prejavy sa obmedzili na pruritus a hnačku. Laboratórne testy preukázali zvýšenie sérovej koncentrácie gama-glutamyltransferázy (GGT), transamináz a sérovej koncentrácie žľových kyselín. Zníženie dávky viedlo k ustúpeniu klinických príznakov a k náprave abnormálnych laboratórných parametrov.

V prípade náhodného predávkovania má liečba pokračovať odporúčanou dávkou po normalizácii klinických príznakov a/alebo biologických abnormalít.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečba žľových ciest a pečene, lieky obsahujúce žľové kyseliny a ich deriváty, ATC kód: A05AA03

Kyselina cholová je hlavná primárna žľová kyselina u človeka. V prípade pacientov s vrodenuou deficienciou 3β —hydroxy- Δ^5 -C₂₇—steroid—oxidoreduktázy a Δ^4 —3—oxosteroid—5 β —reduktázy je biosyntéza primárnych žľových kyselín znížená alebo neprítomná. Obidve vrodené choroby sú mimoriadne zriedkavé a v Európe sa vyskytuje asi 3 až 5 pacientov s deficienciou 3β —hydroxy- Δ^5 -C₂₇—steroid—oxidoreduktázy na 10 miliónov obyvateľov, a odhaduje sa asi desaťnásobne nižší výskyt deficiencie Δ^4 —3—oxosteroid—5 β —reduktázy. V neprítomnosti liečby sa nefyziologické cholestatické a hepatotoxické metabolity žľových kyselín nachádzajú hlavne v pečeni, sére a moči. Racionálny základ liečby spočíva v obnovení zložky toku žľe závislej od žľových kyselín, čo umožňuje obnovenie sekrécie žľe a vylučovania toxických metabolitov žľou; v inhibícii tvorby toxických metabolitov žľových kyselín negatívnou spätnou väzbou na cholesterol 7 α —hydroxylázu, čo je enzým obmedzujúci rýchlosť syntézy žľových kyselín; a v zlepšení nutričného stavu pacienta nápravou črevnej malabsorpcie tukov a vitamínov rozpustných v tukoch.

V literatúre sa uvádzajú klinické skúsenosti od malých skupín pacientov a hlásenia jednotlivých prípadov; absolútny počet pacientov je vzhľadom na zriedkavosť tohto stavu malý. V dôsledku tejto zriedkavosti tiež nie je možné uskutočniť kontrolované klinické štúdie. V literatúre sú uvedené výsledky liečby kyselinou cholovou v prípade celkovo asi 60 pacientov s deficienciou 3β —hydroxy- Δ^5 -C₂₇—steroid—oxidoreduktázy. V prípade 14 pacientov sledovaných 12,9 rokov sú dostupné podrobné dlhodobé údaje o liečbe kyselinou cholovou v monoterapii. V literatúre sú uvedené výsledky liečby kyselinou cholovou v prípade siedmich pacientov s deficienciou Δ^4 —3—oxosteroid—5 β —reduktázy liečených 14 rokov. V prípade 5 z týchto pacientov, z ktorých 1 bol liečený kyselinou cholovou v monoterapii, sú dostupné podrobné strednodobé až dlhodobé údaje. Dokázalo sa, že perorálna liečba kyselinou cholovou: odďaľuje potrebu alebo predchádza potrebe transplantovať pečeň, obnovuje normálne laboratórne parametre, zlepšuje histologické lézie pečene a významne zlepšuje všetky symptómy pacienta. Analýza moču pomocou hmotnostnej spektrometrie počas liečby kyselinou cholovou dokazuje prítomnosť kyseliny cholovej a značné zníženie alebo úplné vylúčenie toxických metabolitov žľových kyselín. To odzrkadľuje obnovenie účinnej kontroly syntézy žľových kyselín pomocou spätnej väzby a metabolickú rovnováhu. Koncentrácia kyseliny cholovej v krvi bola tiež normálna a vitamíny rozpustné v tukoch sa obnovili v normálnom rozsahu.

Pediatrická populácia

Klinické skúsenosti uvedené v literatúre pochádzajú od skupiny pacientov s vrodenuou deficienciou 3β —hydroxy- Δ^5 -C₂₇—steroid—oxidoreduktázy alebo Δ^4 —3—oxosteroid—5 β —reduktázy a zahŕňajú najmä dojčatá vo veku od jedného mesiaca, deti a dospelých. Absolútny počet prípadov je však malý.

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia a z etických dôvodov nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kyselina cholová, primárna žľčová kyselina, sa čiastočne absorbuje v ileu. Zvyšná časť sa prostredníctvom črevných baktérií mení redukciou 7 α -hydroxylovej skupiny na kyselinu deoxycholovú (3 α , 12 α -dihydroxy). Kyselina deoxycholová je sekundárna žľčová kyselina. Viac ako 90 % primárnych a sekundárnych žľčových kyselín sa reabsorbuje v ileu pomocou špecifického aktívneho prenášača a recykluje sa do pečene prostredníctvom portálnej žily; zvyšok sa vylúči stolicou. Malý zlomok žľčových kyselín sa vylúči močom.

Pre liek Orphacol nie sú dostupné žiadne údaje z farmakokinetických štúdií.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dostupné neklinické údaje v literatúre získané na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Tieto štúdie však neboli také podrobné ako v prípade farmaceutického lieku, pretože kyselina cholová je fyziologická látka nachádzajúca sa v tele zvierat a ľudí.

Intravenózna LD₅₀ kyseliny cholovej v prípade myší je 350 mg/kg telesnej hmotnosti. Parenterálne podanie môže spôsobiť hemolýzu a zástavu srdca. Perorálne podávané žľčové kyseliny a soli majú zvyčajne len mierny toxický potenciál. Perorálna LD₅₀ v prípade myší je 1 520 mg/kg. K často hláseným účinkom kyseliny cholovej v štúdiách skúmajúcich opakované podávanie patrí zníženie telesnej hmotnosti, hnačka a poškodenie pečene so zvýšenými hladinami transamináz. V štúdiách skúmajúcich opakované podávanie, v ktorých sa kyselina cholová podávala súbežne s cholesterolom, bola hlásená zvýšená hmotnosť pečene a žľčové kamene.

Kyselina cholová nepreukázala významnú mutagénnu aktivitu v sérii testov genotoxicity, ktoré sa uskutočnili *in vitro*. Štúdie na zvieratách dokázali, že kyselina cholová nemá teratogénny účinok, ani nevyvoláva fetálnu toxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:
monohydrát laktózy,
bezvodý koloidný oxid kremičitý
magnéziumstearát.

Obal kapsuly Orphacol 50 mg kapsula:
želatína (hovädzieho pôvodu),
oxid titaničitý (E171),
indigokarmín (E132).

Obal kapsuly Orphacol 250 mg kapsula:
želatína (hovädzieho pôvodu),
oxid titaničitý (E171),
indigokarmín (E132),
žltý oxid železa (E172).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC-hliníkové blistre obsahujúce 10 kapsúl.

Veľkosť balenia: 30, 60, 120.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Použitie v pediatrickej populácii

Pozri tiež časť 4.2. Pre dojčatá a deti, ktoré nemôžu kapsuly prehltnúť, sa kapsuly môžu otvoriť a obsah možno pridať do dojčenského mlieka či do jablkovo-pomarančového alebo jablkovo-marhuľového džúsu, ktorý je prispôbený pre dojčatá. Na podávanie môžu byť vhodné aj iné potraviny, napríklad ovocný kompót alebo jogurt, ale nie sú dostupné žiadne údaje o kompatibilite alebo chutnosti.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Orphacol 50 mg kapsula:

EU/1/13/870/001

EU/1/13/870/002

EU/1/13/870/003

Orphacol 250 mg kapsula:

EU/1/13/870/004

EU/1/13/870/005

EU/1/13/870/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. septembra 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. apríla 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu/> a na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv
<http://www.sukl.sk>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE
POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII
ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francúzsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Na základe súhlasu príslušných orgánov jednotlivých členských štátov držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh pred uvedením lieku na trh zavedie vzdelávací program pre lekárov s cieľom poskytnúť vzdelávacie materiály o správnej diagnostike a liečebnom manažmente pri liečbe vrodených porúch syntézy primárnych žľových kyselín v dôsledku deficiencie 3 β —hydroxy- Δ^5 —C₂₇—steroid—oxidoreduktázy alebo deficiencie Δ^4 —3—oxosteroid—5 β —reduktázy a informovať o predpokladaných a potenciálnych rizikách spojených s liečbou.

Edukačný program pre lekárov má obsahovať tieto kľúčové prvky:

- Predpisovanie supratherapeutickej dávky (výraz podľa MedDRA: toxicita lieku)

- Riziko vzniku žlčových kameňov

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu splniť nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
THERAVIA sa zaväzuje sledovať bezpečnosť a účinnosť v prípade pacientov liečených liekom Orphacol na základe databázy sledovania pacientov, pre ktorú výbor CHMP schválil protokol, ktorý je dokumentovaný v pláne RMP pre liek Orphacol. Cieľom tohto programu sledovania je kontrolovať hromadiace sa údaje o účinnosti a bezpečnosti liečby vrodených porúch syntézy primárnych žlčových kyselín v dôsledku deficiencie 3β—hydroxy-Δ^5-C₂₇—steroid—oxidoreduktázy alebo deficiencie Δ^4—3—oxosteroid—5β—reduktázy liekom Orphacol v prípade dojčiat, detí, dospievajúcich a dospelých. Hlásenia o pokroku prijímania údajov do databázy sledovania pacientov sa budú analyzovať a hlásiť výboru CHMP v čase podávania správ PSUR (pre bezpečnosť) a každoročného prehodnotenia (pre účinnosť a bezpečnosť). Pokrok a výsledky z databázy budú tvoriť základ každoročného prehodnotenia prínosu a rizika lieku Orphacol.	- správa PSUR - každoročné prehodnotenie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Orphacol 50 mg tvrdé kapsuly
Orphacol 250 mg tvrdé kapsuly
kyselina cholová

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 50 mg kyseliny cholevej.
Každá tvrdá kapsula obsahuje 250 mg kyseliny cholevej.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl
60 tvrdých kapsúl
120 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Nežuvajte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 25°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

|

|

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH BLISTRE
--

1. NÁZOV LIEKU

Orphacol 50 mg kapsuly
Orphacol 250 mg kapsuly
kyselina cholová

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

THERAVIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Orphacol 50 mg tvrdé kapsuly Orphacol 250 mg tvrdé kapsuly kyselina cholová

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Orphacol a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Orphacol
3. Ako užívať Orphacol
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Orphacol
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Orphacol a na čo sa používa

Liek Orphacol obsahuje kyselinu cholovú, žľčovú kyselinu, ktorá sa za normálnych okolností vytvára v pečeni. Niektoré zdravotné stavy sú zapríčinené poruchami tvorby žľových kyselín a liek Orphacol sa používa na liečbu dojčiat vo veku od jedného mesiaca do 2 rokov, detí, dospievajúcich a dospelých s týmito poruchami. Kyselina cholová v lieku Orphacol nahrádza žľové kyseliny, ktoré nie sú prítomné v dôsledku poruchy tvorby žľových kyselín.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Orphacol

Neužívajte Orphacol:

- ak ste alergický na kyselinu cholovú alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate fenobarbital alebo primidón, liek na liečbu epilepsie.

Upozornenia a opatrenia

V rôznych časoch počas liečby vykoná váš lekár rôzne vyšetrenia krvi a moču, aby zistil, ako vaše telo reaguje na tento liek, a aby pomohol stanoviť potrebnú dávku. Ak u vás prebieha rýchly rast, ak ste chorý (ak máte napr. problémy s pečeňou), alebo ak ste tehotná, vyšetrenia bude potrebné vykonávať častejšie.

Iné lieky a Orphacol

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré lieky, ktoré sa používajú na zníženie hladiny cholesterolu, takzvané sekvestranty žlčových kyselín (cholestyramín, kolestipol, kolesevelam) a lieky na pálenie záhy, ktoré obsahujú hliník, môžu znížiť účinok lieku Orphacol. Ak užívate tieto lieky, užite liek Orphacol najmenej 5 hodín pred užitím týchto liekov alebo najmenej 5 hodín po užití týchto liekov.

Cyklosporín (liek, ktorý sa používa na supresiu imunitného systému) môže tiež zmeniť účinok lieku Orphacol. Ak užívate cyklosporín, oznámte to svojmu lekárovi.

Kyselina ursodeoxycholová môže znížiť účinok Orphacolu, ak sa oba lieky užívajú súčasne. Ak máte predpísanú kyselinu ursodeoxycholovú spolu s Orphacolum v samostatných dávkach raz denne, užívajte jeden prípravok ráno a druhý večer. Ak máte predpísané rozdelené dávky kyseliny ursodeoxycholovej a/alebo Orphacolu, požiadajte o radu svojho lekára alebo lekárnika o správnom poradí podávania, pretože tieto lieky sa majú podávať oddelene s odstupom niekoľkých hodín.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak plánujete otehotnieť, konzultujte to so svojím lekárom. Ak máte podozrenie, že ste tehotná, ihneď si urobte tehotenský test. Je veľmi dôležité pokračovať v užívaní lieku Orphacol počas tehotenstva.

Ak počas liečby liekom Orphacol otehotníte, váš lekár rozhodne, ktorá liečba a dávka sú vo vašej situácii najlepšie. Vy a vaše nenarodené dieťa musíte byť počas tehotenstva dôkladne sledované v rámci prevencie.

Liek Orphacol sa môže používať počas dojčenia. Ak plánujete dojčiť alebo ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete užívať Orphacol.

Predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepredpokladá sa, že Orphacol ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Orphacol obsahuje laktózu

Liek Orphacol obsahuje určitý cukor (monohydrát laktózy). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať liek Orphacol.

3. Ako užívať Orphacol

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Zvyčajná úvodná denná dávka pre dojčatá, deti, dospievajúcich a dospelých je 5 až 15 mg na kilogram telesnej hmotnosti.

Váš lekár pred liečbou vyhodnotí vaše laboratórne testy a určí správnu dávku. Túto dávku bude váš lekár ďalej upravovať v závislosti od reakcie vášho tela.

Kapsuly lieku Orphacol sa užívajú perorálne s jedlom približne v rovnakom čase každý deň, ráno a/alebo večer. Užívanie lieku Orphacol s jedlom v pravidelnom čase vám umožní zapamätať si, že máte užiť tento liek a môže pomôcť vášmu telu lepšie liek prijať. Kapsuly sa musia prehltnúť celé a zapíť vodou. Nežuvať.

Ak vám lekár predpísal dávku, ktorá si vyžaduje, aby ste užili viac ako jednu kapsulu denne, vy a váš lekár sa môžete rozhodnúť, ako liek budete užívať počas dňa. Môžete napríklad užiť jednu kapsulu ráno a jednu kapsulu večer. Takto budete užívať menej kapsúl naraz. To však nemusí byť možné, ak vám bol súčasne predpísaný iný liek obsahujúci kyselinu ursodeoxycholovú. V takom prípade by ste sa mali poradiť so svojim lekárom alebo lekárnikom o správnom poradí podávania kyseliny ursodeoxycholovej a Orphacolu počas dňa, pretože tieto lieky sa majú podávať oddelene s odstupom niekoľkých hodín (pozri časť 2).

Použitie u detí

Pre dojčatá a deti, ktoré nemôžu prehltnúť kapsuly, sa kapsuly môžu otvoriť a obsah možno pridať do dojčenského mlieka či do jablkovo-pomarančového alebo jablkovo-marhuľového džúsu, ktorý je prispôbený pre dojčatá.

Ak užijete viac Orphacolu, ako máte

Ak ste užili viac lieku Orphacol, ako ste mali, čo najskôr kontaktujte svojho lekára. Lekár vyhodnotí výsledky vašich laboratórnych testov a poradí vám, kedy máte znova začať liečbu normálnou dávkou.

Ak zabudnete užiť Orphacol

Ďalšiu dávku užite v čase, keď by ste dávku za normálnych okolností užili. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Orphacol

Ak prestanete užívať liek Orphacol, vzniká riziko trvalého poškodenia pečene. Nikdy neprestaňte užívať liek Orphacol, ak vám to neprikázal lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektorí pacienti pociťovali svrbenie a/alebo mali hnačku, ale nie je známe, aká je pravdepodobnosť, že sa tieto príznaky prejavia (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). Ak svrbenie a/alebo hnačka trvá viac ako tri dni, oznámte to svojmu lekárovi.

U niekoľkých pacientov bolo hlásené zvýšenie pečeňových enzýmov (sérových transamináz) počas liečby liekom Orphacol (z dostupných údajov nemožno odhadnúť frekvenciu výskytu). Váš lekár rozhodne, čo máte robiť, ak k tomu dôjde u vás.

Po dlhodobej liečbe liekom Orphacol bol hlásený výskyt žlčových kameňov.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Orphacol

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte Orphacol po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Orphacol obsahuje

- Liečivo je kyselina cholová. *Orphacol 50 mg*: Každá tvrdá kapsula obsahuje 50 mg kyseliny cholinej.
Orphacol 250 mg: Každá tvrdá kapsula obsahuje 250 mg kyseliny cholinej.
Ďalšie zložky sú:
Obsah kapsúl: monohydrát laktózy (pre bližšie informácie pozri „Liek Orphacol obsahuje laktózu“ v časti 2), koloidný bezvodý oxid kremičitý, magnéziumstearát
Obal kapsúl: Orphacol 50 mg: želatína, oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132);
Orphacol 250 mg: želatína, oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132), žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Orphacol a obsah balenia

Liek Orphacol je dostupný ako tvrdé kapsuly (kapsuly) podlhovastého tvaru. Kapsuly obsahujúce 50 mg kyseliny cholinej sú modré a biele a kapsuly obsahujúce 250 mg kyseliny cholinej sú zelené a biele.

Kapsuly sa nachádzajú v blistroch, z ktorých každý obsahuje 10 kapsúl.

Dostupné sú veľkosti balenia 30, 60 a 120 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francúzsko

Výrobca

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

Österreich
THERAVIA
Tel: +43 (0) 800 909 699
question@theravia.com

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

Portugal
THERAVIA
Tel: 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

Ísland

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

Italia

THERAVIA
Tel : 800 959 161
question@theravia.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia a z etických dôvodov nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu/>, a na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <http://www.sukl.sk>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.