

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Orphacol 50 mg trde kapsule
Orphacol 250 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Orphacol 50 mg kapsule
Ena trda kapsula vsebuje 50 mg holne kisline.

Orphacol 250 mg kapsule
Ena trda kapsula vsebuje 250 mg holne kisline.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom: laktoza monohidrat (145,79 mg na 50 mg kapsulo in 66,98 mg na 250 mg kapsulo).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Orphacol 50 mg kapsule
Podolgovate, neprozorne, modro-bele kapsule.

Orphacol 250 mg kapsule
Podolgovate, neprozorne, zeleno-bele kapsule.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Orphacol je indicirano za zdravljenje prirojenih napak sinteze primarnih žolčnih kislin zaradi pomanjkanja 3β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroid-oksidoreduktaze ali pomanjkanja Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktaze pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih, starih od 1 meseca do 18 let, ter pri odraslih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in spremljati izkušen gastroenterolog/hepatolog, v primeru pediatričnih bolnikov pa pediatrični gastroenterolog/hepatolog.

V primeru perzistentnega neodzivanja na monoterapijo s holno kislino je treba preučiti druge možnosti zdravljenja (glejte poglavje 4.4). Bolnike je treba spremljati po naslednjem načrtu: vsake tri mesece v prvem letu, vsakih 6 mesecev v naslednjih treh letih, zatem pa enkrat letno (glejte nadaljevanje).

Odmerjanje

Odmerek je treba prilagoditi za vsakega bolnika v specializirani enoti glede na kromatografske profile žolčnih kislin v krvi in/ali urinu.

Pomanjkanje 3 β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroid-oksidoreduktaze

Dnevni odmerek je od 5 do 15 mg/kg za dojenčke, otroke, mladostnike in odrasle. V vseh starostnih skupinah je najmanjši odmerek 50 mg, odmerek pa se prilagaja v korakih po 50 mg. Pri odraslih bolnikih dnevni odmerek ne sme preseči 500 mg.

Pomanjkanje Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktaze

Dnevni odmerek je od 5 do 15 mg/kg za dojenčke, otroke, mladostnike in odrasle. V vseh starostnih skupinah je najmanjši odmerek 50 mg, odmerek pa se prilagaja v korakih po 50 mg. Pri odraslih bolnikih dnevni odmerek ne sme preseči 500 mg.

Dnevni odmerek se lahko razdeli, če je sestavljen iz več kapsul, da se posnema stalno nastajanje holne kisline v telesu in da se zmanjša število kapsul, ki jih je treba vzeti pri vsakem odmerjanju.

Med uvajanjem zdravljenja in prilagajanjem odmerka je treba intenzivno spremljati (vsaj vsake tri mesece v prvem letu, vsakih 6 mesecev v drugem letu) ravni žolčnih kislin v serumu in/ali urinu s plinsko kromatografijo z ustreznimi analitičnimi metodami. Določiti je treba koncentracije nenormalnih presnovkov žolčnih kislin, ki se sintetizirajo pri pomanjkanju 3 β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroid-oksidoreduktaze (3 β , 7 α -dihidroksi- in 3 β , 7 α , 12 α -trihidroksi-5-holenojske kisline) oz. pomanjkanja Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktaze (3-okso-7 α -hidroksi- in 3-okso-7 α , 12 α -dihidroksi-4-holenojske kisline). Pri vsaki preiskavi je treba preučiti potrebo po prilagoditvi odmerka. Izbrati je treba najmanjši odmerek holne kisline, ki učinkovito zmanjša presnovke žolčnih kislin čim bližje ničli.

Bolnike, ki so se predhodno zdravili z drugimi žolčnimi kislinami ali drugimi pripravki holne kisline, je treba med uvajanjem zdravljenja z zdravilom Orphacol skrbno spremljati na enak način. Odmerek je treba ustrezno prilagoditi, kakor je opisano zgoraj.

Spremljati je treba tudi jetrne parametre, po možnosti pogosteje kot ravni žolčnih kislin v serumu in/ali urinu. Sočasno zvišanje serumskih vrednosti gama-glutamiltransferaze (GGT), alanin-aminotransferaze (ALT) in/ali serumskih vrednosti žolčnih kislin nad normalne ravni lahko kaže na preveliko odmerjanje. Opazili so prehodno povečanje vrednosti transaminaz med uvajanjem zdravljenja s holno kislino, kar pa ne pomeni, da je treba zmanjšati odmerek, če ravni GGT niso zvišane in če ravni žolčnih kislin v serumu padajo oz. so v normalnem območju.

Po obdobju uvajanja je treba vsaj enkrat letno določiti žolčne kisline v serumu in/ali urinu (z ustreznimi analitičnimi metodami) in jetrne parametre ter ustrezno prilagoditi odmerek. Dodatne ali pogostejše preiskave je treba opraviti za spremljanje zdravljenja v obdobju hitre rasti, sočasne bolezni ali nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Posebne populacije

Starostniki (stari $\geq$ 65 let)

Izkušenj pri starostnikih ni. Odmerek holne kisline je treba prilagajati individualno.

Okvarjeno delovanje ledvic

Podatki o bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic niso na voljo. Odmerek holne kisline je treba prilagajati individualno.

Okvarjeno delovanje jeter

Podatkov o bolnikih z blago ali hudo okvaro delovanja jeter v povezavi s pomanjkanjem 3 β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroid-oksidoreduktaze ali pomanjkanjem Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktaze je malo. Ob

postavitvi diagnoze je pričakovana prisotnost določene stopnje jetrne okvare, ki se izboljša z zdravljenjem s holno kislino. Odmerek holne kisline je treba prilagajati individualno.

Izkušenj pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter, ki ni posledica pomanjkanja 3β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroid-oksidoreduktaze ali pomanjkanja Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktaze ni, zato ni mogoče navesti priporočil za odmerjanje. Bolnike z okvarjenim delovanjem jeter je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Družinska hipertrigliceridemija

Pri bolnikih z novo diagnozo ali družinsko hipertrigliceridemijo v družinski anamnezi je pričakovana slaba absorpcija holne kisline v črevesju. Odmerek holne kisline pri bolnikih z družinsko hipertrigliceridemijo je treba določiti in prilagoditi, kakor je opisano zgoraj, vendar bo morda potreben odmerek, ki je precej višji od najvišjega dnevnega odmerka 500 mg za odrasle bolnike in je varen.

Pediatrična populacija

Zdravljenje s holno kislino so uporabili za zdravljenje dojenčkov od starosti enega meseca naprej, otroke in mladostnike. Priporočila za odmerjanje odražajo uporabo v tej populaciji. Dnevni odmerek za dojenčke, stare od 1 meseca do 2 let, otroke in mladostnike je od 5 do 15 mg/kg in se mora prilagoditi posameznemu bolniku.

Način uporabe

Kapsule Orphacol je treba jemati s hrano ob približno isti uri vsak dan, zjutraj in/ali zvečer. Jemanje s hrano lahko poveča biološko razpoložljivost holne kisline in izboljša prenašanje zdravila. Skladnost z navodili za jemanje je pri bolnikih oz. negovalcih večja, če je jemanje redno in ob isti uri. Kapsule je treba pogoltniti cele z vodo, brez žvečenja.

Za dojenčke in otroke, ki ne morejo pogoltniti kapsul, se lahko kapsule odprejo in vsebina doda otroški formuli ali soku. Za dodatne informacije glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba fenobarbitala in primidona s holno kislino (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V zvezi z uporabo holne kisline so poročali o primerih hude hepatotoksičnosti, vključno s primeri s smrtnim izidom. Zdravljenje s holno kislino je treba skrbno spremljati pri bolnikih z obstoječo okvaro jeter in ga pri vseh bolnikih prekiniti, če se nenormalna hepatocelična funkcija, ki se izmeri s protrombinskim časom, ne izboljša v 3 mesecih po uvedbi zdravljenja s holno kislino. Opazno mora biti sočasno zmanjšanje skupnih žolčnih kislin v urinu. Zdravljenje je treba prekiniti prej, če obstajajo jasni pokazatelji hude odpovedi jeter.

Družinska hipertrigliceridemija

Bolniki z novo diagnozo ali družinsko hipertrigliceridemijo v družinski anamnezi imajo lahko slabo absorpcijo holne kisline iz črevesja. Odmerek holne kisline pri takšnih bolnikih je treba določiti in prilagoditi, kakor je opisano zgoraj, vendar bo morda potreben odmerek, ki je precej višji od najvišjega dnevnega odmerka 500 mg za odrasle bolnike.

Pomožne snovi

Kapsule Orphacol vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnost aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Fenobarbital in primidon, ki se delno presnavlja v fenobarbital, antagonistično delujeta na učinek holne kisline. Uporaba fenobarbitala in primidona pri bolnikih s pomanjkanjem 3β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroid-oksidoreduktaze ali pomanjkanjem Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktaze, ki se zdravijo s holno kislino, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Uporabiti je treba drugačno zdravljenje.

Ciklosporin spremeni farmakokinetiko holne kisline z zaviranjem jetrnega privzema in hepatobiliarnega izločanja žolčne kisline, ter tudi farmakodinamiko z zaviranjem holesterol-7 α -hidroksilaze. Sočasnemu jemanju se je treba izogniti. Če menite, da je uporaba ciklosporina potrebna, morate skrbno spremljati ravni žolčnih kislin v serumu in urinu ter ustrezno prilagoditi odmerek holne kisline.

Adsorbenti žolčnih kislin (holestiramin, kolestipol, holesevelam) in določeni antacidi (npr. aluminijev hidroksid) vežejo žolčne kisline, kar povzroči njihovo izločanje. Uporaba teh zdravil naj bi zmanjšala učinek holne kisline. Odmerek adsorbentov žolčnih kislin ali antacidov mora biti ločen od odmerka holne kisline s presledkom 5 ur, ne glede na to, katero zdravilo se jemlje prvo.

Ursodeoksiholna kislina kompetitivno zavira absorpcijo drugih žolčnih kislin, vključno s holno kislino, in jih nadomesti v enterohepatičnem skupku, kar zmanjša učinkovitost zaviranja z negativno povratno zanko na sintezo žolčne kisline, ki jo zagotavlja peroralna holna kislina. Pri bolnikih, ki jim je predpisana kombinacija ursodeoksiholne kisline in holne kisline v enkratnih odmerkih, je treba uporabo obeh zdravil ločiti: eno zdravilo je treba dajati zjutraj in drugo zdravilo zvečer, pri čemer ni pomembno, katero zdravilo se uporabi najprej. Tistim bolnikom, ki jim je predpisana kombinacija ursodeoksiholne kisline in holne kisline v deljenih odmerkih holne kisline in/ali ursodeoksiholne kisline čez dan, je treba uporabo teh zdravil ločiti za nekaj ur.

Učinka hrane na biološko razpoložljivost holne kisline niso proučili. Obstaja teoretična možnost, da lahko jemanje s hrano poveča biološko razpoložljivost holne kisline in izboljša prenašanje zdravila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Pri ženskah v rodni dobi, ki se zdravijo s holno kislino, ali njihovih partnerjih ni potrebna kontracepcija. Ženske v rodni dobi morajo čim prej opraviti nosečnostni test, če menijo, da so noseče.

Nosečnost

Podatkov o uporabi holne kisline pri nosečnicah je malo (manj kot 20 izidov nosečnosti). Pri izpostavljenih nosečnostih ni bilo neželenih učinkov holne kisline. Izid nosečnosti so bili normalni, zdravi otroci. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov v povezavi z vplivom na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Izjemno pomembno je, da nosečnice nadaljujejo z zdravljenjem med nosečnostjo. Iz previdnostnih razlogov je treba nosečnice in njihove plodove skrbno spremljati.

Dojenje

Holna kislina in njeni presnovki se izločajo v materinem mleku, vendar se pri terapevtskih odmerkih zdravila Orphacol ne pričakujejo učinki na dojene novorojenčke/dojenčke. Zdravilo Orphacol se lahko uporablja v obdobju dojenja.

Plodnost

Podatkov o učinkih holne kisline na plodnost ni. Pri terapevtskih odmerkih se ne pričakujejo učinki na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Holna kislina nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Zaradi redkosti bolezni so podatki o najresnejših in/ali najpogostejših neželenih učinkih omejeni. Driska, povečane ravni transaminaz in pruritus so povezani s prevelikim odmerjanjem in izginejo po zmanjšanju odmerka. Pri zelo majhnem številu bolnikov so v povezavi z dolgotrajnim zdravljenjem poročali o nastanku žolčnih kamnov.

Seznam neželenih učinkov

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, objavljeni v literaturi o zdravljenju s holno kislino. Pogostnost teh učinkov ni znana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Klasifikacija organskih sistemov MedDRA	Neželeni učinek
Bolezni prebavil	driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišane vrednosti transaminaz žolčni kamni
Bolezni kože in podkožja	pruritus

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri zdravljenju z zdravilom Orphacol so opazili pojav pruritusa in/ali driske. Ti reakciji sta izzveneli po zmanjšanju odmerka in kažeta na možnost prevelikega odmerjanja. Pri bolnikih s pruritusom in/ali dolgotrajno drisko je treba z določanjem žolčnih kislin v serumu in/ali urinu ugotoviti, ali morda ne prejemajo prevelikega odmerka (glejte poglavje 4.9).

Po dolgoročnem zdravljenju so opazili žolčne kamne.

Pediatrična populacija

Predstavljeni varnostni podatki so bili v glavnem zbrani na podlagi pediatričnih bolnikov. Razpoložljiva literatura ne zadostuje, da bi zaznali razlike v varnosti holne kisline med pediatričnimi starostnimi skupinami ali med pediatričnimi bolniki in odraslimi bolniki.

Druge posebne populacije

Za informacije o uporabi zdravila Orphacol pri posebnih populacijah glejte poglavje 4.2.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Opisane so epizode simptomatičnega prevelikega odmerjanja, vključno z nenamernim prevelikim odmerjanjem. Klinični znaki so bili omejeni na pruritus in drisko. Laboratorijske preiskave so pokazale zvišane serumske vrednosti gama-glutamyltransferaze (GGT), transaminaz in koncentracij žolčnih kislin v serumu. Po zmanjšanju odmerka so klinični znaki izginili, laboratorijski parametri pa so se popravili.

V primeru nenamernega prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje nadaljevati s priporočenim odmerkom po normalizaciji kliničnih znakov in/ali bioloških nepravilnosti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za bolezni žolča in jeter, žolčne kisline in derivati, oznaka ATC: A05AA03

Holna kislina je prevladujoča primarna žolčna kislina pri človeku. Pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem 3β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroid-oksido-reduktaze ali Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktaze je biosinteza primarnih žolčnih kislin zmanjšana ali odsotna. Obe prirojeni bolezni sta izjemno redki; pogostnost v Evropi je približno od 3 do 5 bolnikov s pomanjkanjem 3β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroid-oksido-reduktaze na 10 milijonov prebivalcev, za pogostnost pomanjkanja Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktaze pa se ocenjuje, da je desetkrat manjša. Brez zdravljenja v jetrih, serumu in urinu prevladujejo nefiziološki holestatski in hepatotoksični presnovki žolčnih kislin. Osnova zdravljenja je obnova sestavnega dela toka žolča, ki je odvisen od žolčnih kislin in omogoča obnovitev biliarne sekrecije izločanja in biliarnega izločanja toksičnih presnovkov; zaviranje nastajanja toksičnih presnovkov žolčne kisline z negativno povratno zanko do holesterol-7 α -hidroksilaze, ki omejuje sintezo žolčne kisline; in izboljšanje prehranskega statusa bolnika z odpravo intestinalne malabsorpcije maščob in vitaminov, topnih v maščobah.

V literaturi so opisane klinične izkušnje iz majhnih kohort bolnikov in poročila o posameznih primerih; absolutne številke bolnikov so zaradi redkosti stanja majhne. Redkost bolezni tudi onemogoča izvedbo kontroliranih kliničnih študij. Na splošno so v literaturi objavljeni rezultati zdravljenja s holno kislino za približno 60 bolnikov s pomanjkanjem 3β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroid-oksido-reduktaze. Podrobni dolgoročni podatki o monoterapiji s holno kislino so na voljo za 14 bolnikov, ki so bili spremljani do 12,9 let. V literaturi so objavljeni rezultati zdravljenja s holno kislino za sedem bolnikov s pomanjkanjem Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktaze za obdobje do 14 let. Podrobni srednje- do dolgoročni podatki so na voljo za 5 od teh bolnikov, od katerih je 1 prejemal monoterapijo s holno kislino. Dokazali so, da peroralno zdravljenje s holno kislino: odloži ali odpravi potrebo po presaditvi jeter; obnovi normalne laboratorijske parametre; izboljša histološke lezije jeter in bistveno izboljša vse bolnikove simptome. Analiza z masno spektrometrijo urina med zdravljenje s holno kislino je pokazala prisotnost holne kisline in bistveno zmanjšanje ali celo popolno odstranitev toksičnih presnovkov žolčnih kislin. To je odraz obnovitve učinkovite povratne zanke sinteze žolčnih kislin in presnovnega ravnovesja. Poleg tega je bila koncentracija holne kisline v krvi normalna, koncentracije vitaminov, topnih v maščobah, pa so se vrnile v normalno območje.

Pediatrična populacija

V literaturi objavljene klinične izkušnje izvirajo iz populacije bolnikov s prirojenim pomanjkanjem 3β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroid-oksido-reduktaze ali Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktaze, ki v glavnem zajema dojenčke po enem mesecu starosti, otroke in mladostnike. Vendar so absolutne številke primerov majhne.

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“.

To pomeni, da zaradi redkosti bolezni in iz etičnih razlogov ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo in posodobila povzetek glavnih značilnosti zdravila, če bo potrebno.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Holna kislina, primarna žolčna kislina, se delno absorbira v ileumu. Preostali del črevesne bakterije pretvorijo z redukcijo 7 α -hidroksi skupine v deoksiholno kislino (3 α , 12 α -dihidroksi). Deoksiholna kislina je sekundarna žolčna kislina. Več kot 90 % primarnih in sekundarnih žolčnih kislin se reabsorbira v

ileumu preko specifičnega aktivnega prenašalca ter vrne v jetra po portalni veni; preostanek se izloči z blatom. Majhen del žolčnih kislin se izloči z urinom.

Podatki farmakokinetičnih študij za zdravilo Orphacol niso na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Razpoložljivi predklinični podatki v literaturi na osnovi študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Vendar študije niso bile opravljene tako podrobno kot za zdravilo, saj je holna kislina fiziološka snov pri živalih in človeku.

Pri miših je intravenska vrednost LD₅₀ holne kisline 350 mg/kg telesne mase. Parenteralno dajanje lahko povzroči hemolizo in zastoj srca. Pri peroralnem dajanju imajo žolčne kisline in soli na splošno le manjši toksični potencial. Pri miših je peroralna vrednost LD₅₀ 1520 mg/kg. V študijah s ponavljajočimi se odmerki so bili pogosto ugotovljeni učinki holne kisline zmanjšana telesna masa, driska in poškodbe jeter z zvišanimi vrednostmi transaminaz. V študijah s ponavljajočimi se odmerki, kjer so holno kislino dajali skupaj s holesterolom, so ugotovili povečano maso jeter in žolčne kamne.

V seriji *in vitro* testov genotoksičnosti holna kislina ni izkazala pomembne mutagene aktivnosti. Študije na živalih so pokazale, da holna kislina ni povzročila teratogenih učinkov ali toksičnosti za plod.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:
laktoza monohidrat,
koloidni brezvodni silicijev dioksid,
magnezijev stearat.

Ovojnica kapsule 50 mg kapsule zdravila Orphacol:
želatina (govejega izvora),
titanov dioksid (E171),
indigotin (E132).

Ovojnica kapsule 250 mg kapsule zdravila Orphacol:
želatina (govejega izvora),
titanov dioksid (E171),
indigotin (E132),
rumeni železov oksid (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PVDC in aluminija z 10 kapsulami

Velikosti pakiranja: 30, 60, 120.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Uporaba pri pediatrični populaciji

Glejte tudi poglavje 4.2. Za dojenčke in otroke, ki ne morejo pogoltniti kapsul, se lahko kapsule odprejo in vsebina doda otroški formuli ali jabolčnemu/pomarančnemu ali jabolčnemu/mareličnemu soku, ki je prilagojen dojenčkom. Za dajanje so lahko primerna tudi druga živila, kot so sadni kompot ali jogurt, vendar podatkov o združljivosti in okusnosti ni.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine

Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Orphacol 50 mg kapsule

EU/1/13/870/001

EU/1/13/870/002

EU/1/13/870/003

Orphacol 250 mg kapsule

EU/1/13/870/004

EU/1/13/870/005

EU/1/13/870/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. september 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 24. april 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila na trg mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom da zdravilo v promet v dogovoru s pristojnimi organi držav članic izvesti izobraževalni program za zdravnike, katerega cilj je zagotoviti izobraževalno gradivo o pravilnem diagnosticiranju in izvajanju terapije pri zdravljenju prirojenih napak v sintezi primarne žolčne kisline zaradi pomanjkanja 3β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroid-oksidoreduktaze ali pomanjkanja Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktaze ter obvestiti zdravnike o pričakovanih in možnih tveganjih, povezanih z zdravljenjem.

Izobraževalni program za zdravnike mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- predpisovanje supratrapevtskega odmerka (izraz po MedDRA: toksičnost zdravila),
- tveganje za nastanek žolčnih kamnov.

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
THERAVIA se obveže spremljati varnost in učinkovitost pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Orphacol v zbirki podatkov spremljanja bolnikov, katere protokol je potrdil CHMP in je zapisan v RMP zdravila Orphacol. Cilj tega programa spremljanja je spremljanje zbranih podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravljenja prirojenih napak sinteze primarnih žolčnih kislin zaradi pomanjkanja 3β-hidroksi-Δ^5-C₂₇-steroid-oksidoreduktaze ali pomanjkanja Δ^4-3-oksosteroid-5β-reduktaze z zdravilom Orphacol pri dojenčkih, otrocih, mladostnikih in odraslih bolnikih. Poročila o vključevanju bolnikov v zbirko podatkov spremljanja bolnikov se analizirajo in poročajo CHMP v času priprave PSUR (za varnost) in letnega ponovnega pregleda (za učinkovitost in varnost). Napredek in rezultati iz zbirke bodo osnova za letne ponovne preglede profila koristi in tveganj zdravila Orphacol.	- PSUR - letni ponovni pregled

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Orphacol 50 mg trde kapsule
Orphacol 250 mg trde kapsule

holna kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg holne kisline.
Ena trda kapsula vsebuje 250 mg holne kisline.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte priloženo navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 trdih kapsul
60 trdih kapsul
120 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne žvečite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC {številka}

SN {številka}

NN {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU
--

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Orphacol 50 mg kapsule
Orphacol 250 mg kapsule

holna kislina

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

THERAVIA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Orphacol 50 mg trde kapsule Orphacol 250 mg trde kapsule holna kislina

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte zdravniku ali farmacevtu. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Orphacol in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Orphacol
3. Kako jemati zdravilo Orphacol
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Orphacol
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Orphacol in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Orphacol vsebuje holno kislino, žolčno kislino, ki jo običajno tvorijo jetra. Določene bolezni so posledica nepravilnosti pri nastajanju žolčnih kislin in zdravilo Orphacol se uporablja za zdravljenje dojenčkov, starih od 1 meseca do 2 let, otrok, mladostnikov in odraslih bolnikov s temi boleznimi. Holna kislina v zdravilu Orphacol nadomesti žolčne kisline, ki manjkajo zaradi nepravilnosti pri nastajanju žolčnih kislin.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Orphacol

Ne jemljite zdravila Orphacol

- če ste alergični na holno kislino ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete fenobarbital ali primidon, zdravilo za zdravljenje epilepsije.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Med zdravljenjem vas bo zdravnik v različnih časovnih obdobjih napotil na različne preiskave krvi in urina, da bi videl, kako se vaše telo odziva na zdravilo, in lažje določil odmerek, ki ga potrebujete. Če hitro rastete, ste bolni (imate npr. težave z jetri) ali če ste noseči, bodo potrebne pogostejše preiskave.

Druga zdravila in zdravilo Orphacol

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Določena zdravila, ki se uporabljajo za zniževanje ravni holesterola, t.i. adsorbenti žolčnih kislin (holestiramin, kolestipol, holesevelam) in zdravila za zdravljenje zgage, ki vsebujejo aluminij, lahko zmanjšajo učinek zdravila Orphacol. Če jemljete ta zdravila, vzemite zdravilo Orphacol vsaj 5 ur pred ali vsaj 5 ur po odmerku omenjenih drugih zdravil.

Ciklosporin (zdravilo, ki zavira odziv imunskega sistema) lahko tudi spremeni učinek zdravila Orphacol. Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ciklosporin.

Ursodeoksiholna kislina lahko zmanjša učinek zdravila Orphacol, če jemljete obe zdravili hkrati. Če so vam predpisali ursodeoksiholno kislino skupaj z zdravilom Orphacol v enkratnih odmerkih, vzemite eno zdravilo zjutraj, drugo pa zvečer. Če so vam predpisali deljene odmerke ursodeoksiholne kisline in/ali zdravila Orphacol, prosite zdravnika ali farmacevta za nasvet o pravilnem zaporedju jemanja, ker je treba ti zdravili jemati ločeno v presledku nekaj ur.

Nosečnost in dojenje

Posvetujte se s svojim zdravnikom, če načrtujete nosečnost. Če menite, da ste noseči, čim prej opravite nosečnostni test. Zelo pomembno je, da med nosečnostjo nadaljujete z jemanjem zdravila Orphacol.

Če zanosite med zdravljenjem z zdravilom Orphacol, bo vaš zdravnik presodil, kakšno zdravljenje oz. odmerek sta najboljša v vašem primeru. Iz previdnostnih razlogov je treba vas in vaš plod med nosečnostjo skrbno spremljati.

Zdravilo Orphacol se lahko uporablja v obdobju dojenja. Obvestite svojega zdravnika, če načrtujete dojenje ali dojite, preden vzamete zdravilo Orphacol.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Učinek zdravila Orphacol na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji se ne pričakuje.

Zdravilo Orphacol vsebuje laktozo

Zdravilo Orphacol vsebuje določen sladkor (laktoza monohidrat). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate določenih sladkorjev, obvestite svojega zdravnika, preden vzamete zdravilo Orphacol.

3. Kako jemati zdravilo Orphacol

Pri jemanju zdravila tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Običajen začetni odmerek je od 5 do 15 mg na kilogram telesne mase vsak dan za dojenčke, otroke, mladostnike in odrasle.

Pred začetkom zdravljenja bo vaš zdravnik pregledal vaše rezultate laboratorijskih preiskav in določil pravilni odmerek za vas. Odmerek bo zdravnik nato dodatno prilagodil glede na odziv vašega telesa.

Kapsule Orphacol je treba jemati peroralno z obrokom ob približno isti uri vsak dan, zjutraj in/ali zvečer. Jemanje zdravila Orphacol ob isti uri z obrokom vam bo pomagalo, da se boste spomnili vzeti zdravilo, hkrati pa ga bo telo morda bolje privzelo. Kapsule morate pogoltniti cele z vodo in jih ne smete žvečiti.

Če vam je zdravnik predpisal odmerek, za katerega morate vzeti več kot eno kapsulo dnevno, se lahko skupaj z zdravnikom odločite, kako ga boste jemali čez dan. Lahko na primer vzamete eno kapsulo zjutraj in eno zvečer. Tako boste hkrati vzeli manj kapsul. Vendar to morda ne bo mogoče, če so vam sočasno predpisali še drugo zdravilo, ki vsebuje ursodeoksiholno kislino. V tem primeru se posvetujte z

zdravnikom ali farmacevtom o pravilnem zaporedju jemanja ursodeoksiholne kisline in zdravila Orphacol čez dan, saj je treba ti zdravili jemati ločeno v presledku nekaj ur (glejte poglavje 2).

Uporaba pri otrocih

Za dojenčke in otroke, ki ne morejo pogoltniti kapsul, lahko kapsule odprete in vsebino dodate otroški formuli ali jabolčnemu/pomarančnemu ali jabolčnemu/mareličnemu soku, ki je prilagojen majhnim otrokom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Orphacol, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Orphacol, kot bi smeli, čim prej obvestite svojega zdravnika. Zdravnik bo pregledal vaše rezultate laboratorijskih preiskav ter vam svetoval, kdaj lahko nadaljujete zdravljenje z običajnim odmerkom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Orphacol

Vzemite naslednji odmerek, kot bi ga morali običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Orphacol

Če prenehate jemati zdravilo Orphacol, se pojavi nevarnost trajnih poškodb jeter. Nikoli ne smete prekiniti jemanja zdravila Orphacol, razen če vam tako svetuje zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri več bolnikih se je pojavilo srbenje ali driska ali oboje, vendar verjetnost pojava teh učinkov ni znana (pogostnosti teh učinkov ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Obvestite svojega zdravnika, če srbenje ali driska ali oboje traja več kot tri dni.

Pri več bolnikih so med zdravljenjem z zdravilom Orphacol poročali o zvišanju ravni jetrnih encimov (serumskih transaminaz) (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Če se to zgodi pri vas, bo o tem, kaj storiti, presodil zdravnik.

Po dolgoročnem zdravljenju z zdravilom Orphacol so opazili žolčne kamne.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Orphacol

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Orphacol ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Orphacol

- Učinkovina je holna kislina.
Orphacol 50 mg: Ena trda kapsula vsebuje 50 mg holne kisline.
Orphacol 250 mg: Ena trda kapsula vsebuje 250 mg holne kisline.
- Pomožne snovi so:
Vsebina kapsul: laktoza monohidrat (za več informacij glejte razdelek „Zdravilo Orphacol vsebuje laktozo“ v poglavju 2), koloidni brezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat
Ovojnica kapsule:
Orphacol 50 mg: želatina, titanov dioksid (E171), indigotin (E132);
Orphacol 250 mg: želatina, titanov dioksid (E171), indigotin (E132); rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Orphacol in vsebina pakiranja

Zdravilo Orphacol je na voljo v obliki trdih kapsul podolgovate oblike. Kapsule s 50 mg holne kisline so modre in bele, kapsule z 250 mg holne kisline pa so zelene in bele. Pakirane so v pretisne omote po 10 kapsul.

Na voljo so pakiranja s 30, 60 in 120 kapsulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francija

Proizvajalec

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

THERAVIA

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

question@theravia.com

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

Italia

THERAVIA

Tel : 800 959 161

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“.

To pomeni, da zaradi redkosti bolezni in iz etičnih razlogov ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala nove podatke o zdravilu in posodobila navodilo za uporabo, če bo potrebno.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.