

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orphacol 50 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda twarda kapsułka zawiera 50 mg kwasu cholowego.

Substancja(e) pomocnicza(e): laktoza (145,79 mg na kapsułkę).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda (kapsułka).

Nieprzezroczysta, niebiesko-biała kapsułka o podłużnym kształcie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

W przypadku stałego braku odpowiedzi na monoterapię kwasem cholowym należy rozważyć inne opcje leczenia (patrz punkt 4.4). Pacjentów należy monitorować w następujący sposób: co trzy miesiące w pierwszym roku leczenia, co sześć miesięcy przez kolejne trzy lata, a następnie raz w roku (patrz poniżej).

Dawkowanie

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

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

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

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

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

Dawka dobową wynosi od 5 do 15 mg/kg u niemowląt, dzieci, młodzieży i osób dorosłych. We wszystkich grupach wiekowych minimalna dawka wynosi 50 mg i jest dostosowywana poprzez stopniowe zwiększanie jej o 50 mg. U osób dorosłych dawka dobową nie powinna przekraczać 500 mg.

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

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

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (od 65 roku życia)

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu lekkim do ciężkiego związanymi z niedoborem oksydoreduktazy 3 β -hydroksy- Δ^5 -C₂₇-steroidowej lub niedoborem 5 β -reduktazy- Δ^4 -3-oksosteroidowej. W momencie rozpoznania u pacjentów występują zazwyczaj pewnego stopnia zaburzenia czynności wątroby, które

ulegają poprawie pod wpływem leczenia kwasem cholowym. Dawkę kwasu cholowego należy dostosować indywidualnie.

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

Hipertriglicerydemia rodzinna

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na kwas cholowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie kwasem cholowym należy przerwać, jeśli nieprawidłowa czynność komórek wątrobowych, określana za pomocą pomiaru czasu protrombinowego, nie ulega poprawie w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia kwasem cholowym. Powinno dojść do jednoczesnego obniżania się całkowitego stężenia kwasów żółciowych w moczu. Jeśli wystąpią wyraźne wskaźniki ciężkiej niewydolności wątroby, leczenie należy przerwać wcześniej.

Hipertriglicerydemia rodzinna

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

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

Dane na temat stosowania kwasu cholowego u kobiet w ciąży są ograniczone (4 przypadki). W narażonych ciążach nie wykazano działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwasu cholowego i zakończyły się one urodzeniem normalnych, zdrowych dzieci. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

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

Karmienie piersią

Kwas cholowy i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego, ale preparat Orphacol stosowany w dawkach leczniczych nie powinien mieć wpływu na noworodki/niemowlęta karmione piersią. Produkt leczniczy Orphacol może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu kwasu cholewskiego na płodność. W dawkach leczniczych produkt nie powinien mieć wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Kwas cholewski nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz Kamica pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd

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

Po leczeniu długotrwałym obserwowano kamice pęcherzyka żółciowego.

Dzieci i młodzież

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu chorób dróg żółciowych i wątroby, preparaty kwasów żółciowych, kod ATC: A05AA03.

Kwas cholowy jest głównym pierwotnym kwasem żółciowym u ludzi. U pacjentów z wrodzonym niedoborem oksydoreduktazy 3 β -hydroksy- Δ^5 -C₂₇-steroidowej i 5 β -reduktazy Δ^4 -3-oksosteroidowej biosynteza pierwotnych kwasów żółciowych jest zmniejszona lub nieobecna. Obie choroby wrodzone są bardzo rzadkie, częstość występowania niedoboru oksydoreduktazy 3 β -hydroksy- Δ^5 -C₂₇-steroidowej w Europie wynosi 3–5 przypadków na 10 milionów mieszkańców, a szacunkowa częstość występowania niedoboru 5 β -reduktazy Δ^4 -3-oksosteroidowej jest dziesięciokrotnie niższa. W przypadku braku leczenia w wątrobie, surowicy i moczu dominują нефизjologiczne metabolity kwasu żółciowego o działaniu cholestatycznym i hepatotoksycznym. Racjonalną podstawą leczenia jest przywrócenie zależnego od kwasu żółciowego składnika przepływu żółci, co umożliwia przywrócenie wydzielania i wydalania toksycznych metabolitów w żółci, zahamowanie wytwarzania toksycznych metabolitów kwasu żółciowego na drodze ujemnego sprzężenia zwrotnego na 7 α -hydroksylazę cholesterolową, która jest enzymem ograniczającym syntezę kwasu żółciowego; oraz poprawa stanu odżywienia pacjenta poprzez wyrównanie zaburzeń wchłaniania jelitowego tłuszczów i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.

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

Dzieci i młodzież

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

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach.

Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby oraz z powodu ograniczeń etycznych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona każdego roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, nastąpi aktualizacja ChPL.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kwas cholowy, pierwotny kwas żółciowy, jest częściowo wchłaniany w jelicie cienkim. Pozostała jego część jest przekształcana w procesie redukcji grupy 7 α -hydroksylowej do kwasu deoksycholowego (3 α , 12 α -dwuhydroksy) przez bakterie jelitowe. Kwas deoksycholowy jest wtórnym kwasem żółciowym. Ponad 90% pierwotnego i wtórnego kwasu żółciowego jest ponownie wchłanianie w jelicie cienkim przy

udziale specyficznego czynnego transportera i ponownie dochodzi do wątroby przez żyłę wrotną. Pozostała część jest wydalana z kałem. Niewielka część kwasów żółciowych jest wydzielana w moczu.

Brak dostępnych badań dotyczących oceny farmakokinetyki preparatu Orphacol.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dostępne w literaturze i wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania nie zostały jednak przeprowadzone tak szczegółowo, ponieważ taki środek farmaceutyczny jak kwas cholowy jest substancją występującą fizjologicznie u ludzi i zwierząt.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

laktoza jednowodna;

krzemionka koloidalna bezwodna;

magnezu stearynian.

Oślonka kapsułki:

żelatyna;

tytanu dwutlenek (E171);

błękit karminowy (E132).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister aluminiowy-PCV zawierający 10 kapsułek.

Wielkości opakowań: 30, 60, 120.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Stosowanie u dzieci

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Laboratoire CTRS
69 rue d'Aguesseau
92100 Boulogne-Billancourt
Francja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orphacol 250 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda twarda kapsułka zawiera 250 mg kwasu cholowego.

Substancja(e) pomocnicza(e): laktoza (66,98 mg na kapsułkę).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda (kapsułka).

Nieprzezroczysta, zielono-biała kapsułka o podłużnym kształcie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

W przypadku stałego braku odpowiedzi na monoterapię kwasem cholowym należy rozważyć inne opcje leczenia (patrz punkt 4.4). Pacjentów należy monitorować w następujący sposób: co trzy miesiące w pierwszym roku leczenia, co sześć miesięcy przez kolejne trzy lata, a następnie raz w roku (patrz poniżej).

Dawkowanie

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

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

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

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

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

Dawka dobową wynosi od 5 do 15 mg/kg u niemowląt, dzieci, młodzieży i osób dorosłych. We wszystkich grupach wiekowych minimalna dawka wynosi 50 mg i jest dostosowywana poprzez stopniowe zwiększanie jej o 50 mg. U osób dorosłych dawka dobową nie powinna przekraczać 500 mg.

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

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

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

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

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

Specjalne populacje

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu lekkim do ciężkiego związanymi z niedoborem oksydoreduktazy 3 β -hydroksy- Δ^5 -C₂₇-steroidowej lub niedoborem 5 β -reduktazy Δ^4 -3-oksosteroidowej. W momencie rozpoznania u pacjentów występują zazwyczaj pewnego stopnia zaburzenia czynności wątroby, które

ulegają poprawie pod wpływem leczenia kwasem cholewym. Dawkę kwasu cholewego należy dostosować indywidualnie.

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

Hipertriglicerydemia rodzinna

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na kwas cholewy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne stosowanie fenobarbitalu z kwasem cholewym (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie kwasem cholewym należy przerwać, jeśli nieprawidłowa czynność komórek wątrobowych, określana za pomocą pomiaru czasu protrombinowego, nie ulega poprawie w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia kwasem cholewym. Powinno dojść do jednoczesnego obniżania się całkowitego stężenia kwasów żółciowych w moczu. Jeśli wystąpią wyraźne wskaźniki ciężkiej niewydolności wątroby leczenie należy przerwać wcześniej.

Hipertriglicerydemia rodzinna

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

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

Dane na temat stosowania kwasu cholowego u kobiet w ciąży są ograniczone (4 przypadki). W narażonych ciążach nie wykazano działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwasu cholowego i zakończyły się one urodzeniem normalnych, zdrowych dzieci. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

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

Karmienie piersią

Kwas cholowy i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego, ale preparat Orphacol stosowany w dawkach leczniczych nie powinien mieć wpływu na noworodki/niemowlęta karmione piersią. Produkt leczniczy Orphacol może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu kwasu cholewskiego na płodność. W dawkach leczniczych produkt nie powinien mieć wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Kwas cholewski nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz Kamica pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd

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

Po leczeniu długotrwałym obserwowano kamice pęcherzyka żółciowego.

Dzieci i młodzież

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

4.9 Przedawkowanie

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

W przypadku przypadkowego przedawkowania, po normalizacji objawów klinicznych i/lub nieprawidłowości biologicznych, należy kontynuować leczenie w zalecanej dawce.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu chorób dróg żółciowych i wątroby, preparaty kwasów żółciowych, kod ATC: A05AA03.

Kwas cholowy jest głównym pierwotnym kwasem żółciowym u ludzi. U pacjentów z wrodzonym niedoborem oksydoreduktazy 3 β -hydroksy- Δ^5 -C₂₇-steroidowej i 5 β -reduktazy Δ^4 -3-oksosteroidowej biosynteza pierwotnych kwasów żółciowych jest zmniejszona lub nieobecna. Obie choroby wrodzone są bardzo rzadkie, częstość występowania niedoboru oksydoreduktazy 3 β -hydroksy- Δ^5 -C₂₇-steroidowej w Europie wynosi 3–5 przypadków na 10 milionów mieszkańców, a szacunkowa częstość występowania niedoboru 5 β -reduktazy Δ^4 -3-oksosteroidowej jest dziesięciokrotnie niższa. W przypadku braku leczenia w wątrobie, surowicy i moczu dominują нефизjologiczne metabolity kwasu żółciowego o działaniu cholestatycznym i hepatotoksycznym. Racjonalną podstawą leczenia jest przywrócenie zależnego od kwasu żółciowego składnika przepływu żółci, co umożliwia przywrócenie wydzielania i wydalania toksycznych metabolitów w żółci, zahamowanie wytwarzania toksycznych metabolitów kwasu żółciowego na drodze ujemnego sprzężenia zwrotnego na 7 α -hydroksylazę cholesterolową, która jest enzymem ograniczającym syntezę kwasu żółciowego; oraz poprawa stanu odżywienia pacjenta poprzez wyrównanie zaburzeń wchłaniania jelitowego tłuszczów i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.

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

Dzieci i młodzież

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

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach.

Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby oraz z powodu ograniczeń etycznych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona każdego roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, nastąpi aktualizacja ChPL.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kwas cholowy, pierwotny kwas żółciowy, jest częściowo wchłaniany w jelicie cienkim. Pozostała jego część jest przekształcana w procesie redukcji grupy 7 α -hydroksylowej do kwasu deoksycholowego (3 α , 12 α -dwuhydroksy) przez bakterie jelitowe. Kwas deoksycholowy jest wtórnym kwasem żółciowym. Ponad 90% pierwotnego i wtórnego kwasu żółciowego jest ponownie wchłaniane w jelicie cienkim przy

udziale specyficznego czynnego transportera i ponownie dochodzi do wątroby przez żyłę wrotną. Pozostała część jest wydalana z kałem. Niewielka część kwasów żółciowych jest wydzielana w moczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dostępne w literaturze i wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję nie wskazują na żadne szczególne zagrożenia dla człowieka. Badania nie zostały jednak przeprowadzone tak szczegółowo, ponieważ taki środek farmaceutyczny jak kwas cholowy jest substancją występującą fizjologicznie u ludzi i zwierząt.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

Oślonka kapsułki:
żelatyna;
tytanu dwutlenek (E171);
błękit karminowy (E132);
tlenek żelaza żółty (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister aluminiowy-PCV zawierający 10 kapsułek.

Wielkości opakowań: 30, 60, 120.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Stosowanie u dzieci

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Laboratoire CTRS
69 rue d'Aguesseau
92100 Boulogne-Billancourt
Francja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
- C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

CRID Pharma
17, Parc des Vautes
34983 Saint Gély du Fesc
Francja

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

Program szkoleniowy dla lekarzy powinien zawierać następujące główne elementy:

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

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 1.3 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Podmiot odpowiedzialny mający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi w określonym czasie przeprowadzić następujący program badań, których wyniki będą podstawą ponownej rocznej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Ocena pod względem klinicznym

Obszar	Opis	Termin
Ocena kliniczna	Firma CTRS zobowiązuje się do monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności leczenia u pacjentów leczonych preparatem Orphacol w oparciu o bazę danych z badania obserwacyjnego, którego protokół został zatwierdzony przez CHMP i jest załączony do Planu Zarządzania Ryzykiem dotyczącego preparatu Orphacol. Celem tego programu obserwacyjnego jest monitorowanie gromadzonych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia wrodzonych zaburzeń syntezy pierwotnych kwasów żółciowych wywołanych niedoborem oksydoreduktazy 3 β -hydroksy- Δ^5 -C ₂₇ -steroidowej lub 5 β -reduktazy Δ^4 -3-oksosteroidowej za pomocą preparatu Orphacol u niemowląt, dzieci, młodzieży i osób dorosłych. Raporty dotyczące postępu rekrutacji pacjentów w bazie danych badania obserwacyjnego będą analizowane i zgłaszane do CHMP razem z raportami PSUR (dotyczącymi bezpieczeństwa) i rocznymi ponownymi ocenami (dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa). Postępy i wyniki z bazy danych będą podstawą ponownej rocznej oceny stosunku korzyści do ryzyka produktu Orphacol.	- pierwszy PSUR - ponowna roczna ocena

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orphacol 50 mg kapsułki twarde
kwas cholowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda twarda kapsułka zawiera 50 mg kwasu cholowego

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda.
30 kapsułek
60 kapsułek
120 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

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

Laboratoire CTRS
69 rue d'Aguesseau
92100 Boulogne-Billancourt
Francja

tel.: +33 1 41 22 09 70
faks: +33 1 41 22 02 36
e-mail: ctrs@ctrs.fr

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

{EU/0/00/000/001} [30 kapsułek twardych]
{EU/0/00/000/002} [60 kapsułek twardych]
{EU/0/00/000/003} [120 kapsułek twardych]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orphacol 250 mg kapsułki twarde
kwas cholowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Każda twarda kapsułka zawiera 250 mg kwasu cholewskiego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda.
30 kapsułek
60 kapsułek
120 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

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

Laboratoire CTRS
69 rue d'Aguesseau
92100 Boulogne-Billancourt
Francja

tel.: +33 1 41 22 09 70
faks: +33 1 41 22 02 36
e-mail: ctrs@ctrs.fr

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

{EU/0/00/000/001} [30 kapsułek twardych]
{EU/0/00/000/002} [60 kapsułek twardych]
{EU/0/00/000/003} [120 kapsułek twardych]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orphacol 50 mg kapsułki
kwas cholowy

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Laboratoires CTRS

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orphacol 250 mg kapsułki
kwas cholowy

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Laboratoires CTRS

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Orphacol 50 mg kapsułki twarde Orphacol 250 mg kapsułki twarde kwas cholowy

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet gdyby objawy jej choroby były takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST LEK ORPHACOL I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

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

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ORPHACOL

Kiedy nie stosować leku Orphacol

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na kwas cholowy lub którykolwiek z pozostałych składników leku Orphacol.
- jeśli pacjent przyjmuje fenobarbital, lek stosowany w leczeniu padaczki.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Orphacol

W początkowym okresie leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu, lekarz zleci wykonanie testów laboratoryjnych krwi, moczu i wątroby. Należy pamiętać o zgłaszaniu się do lekarza na badania kontrolne przynajmniej raz w roku.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

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

przyjęciu. Cyklosporyna (lek stosowany w supresji układu odpornościowego) może także wpływać na działanie leku Orphacol. Należy poinformować lekarza o stosowaniu tych leków.

Ciąża i karmienie piersią

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

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

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

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Orphacol

Lek Orphacol zawiera pewien rodzaj cukru (laktoza jednowodna). Jeśli w przeszłości rozpoznano u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, przed zastosowaniem leku Orphacol należy skonsultować się z lekarzem.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ORPHACOL

Orphacol należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

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

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

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

W przypadku, gdy lekarz zaleci stosowanie dawki wymagającej przyjęcia więcej niż jednej kapsułki na dobę, można ustalić z lekarzem sposób ich przyjmowania w ciągu doby. Można, na przykład, przyjmować jedną kapsułkę rano i jedną kapsułkę wieczorem. Taki sposób umożliwi przyjmowanie mniejszej liczby kapsułek jednorazowo.

Stosowanie u dzieci

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

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Orphacol

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

Pominięcie zastosowania leku Orphacol

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

Przerwanie stosowania leku Orphacol

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

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

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

Po długotrwałej terapii lekiem Orphacol zgłaszano przypadki kamicy pęcherzyka żółciowego.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ORPHACOL

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE**Co zawiera lek Orphacol**

- Substancją czynną leku jest kwas cholowy.
Orphacol 50 mg: Każda twarda kapsułka zawiera 50 mg kwasu cholowego.
Orphacol 250 mg: Każda twarda kapsułka zawiera 250 mg kwasu cholowego.
- Ponadto lek zawiera:
Zawartość kapsułek: laktoza jednowodna, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian
Oślonka kapsułki:
Orphacol 50 mg: żelatyna, dwutlenek tytanu (E171), błękit karminowy (E132);
Orphacol 250 mg: żelatyna, dwutlenek tytanu (E171), błękit karminowy (E132), tlenek żelaza żółty (E172).

Jak wygląda lek Orphacol i co zawiera opakowanie

Lek Orphacol występuje w postaci twardych kapsułek (kapsułek) o podłużnym kształcie. Kapsułki zawierające 50 mg kwasu cholowego są niebiesko-białe, a kapsułki zawierające 250 mg kwasu cholowego są zielono-białe. Występują w blisterach zawierających po 10 kapsułek. Dostępne opakowania zawierają 30, 60 i 120 kapsułek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Laboratoire CTRS
69 rue d'Aguesseau
92100 Boulogne-Billancourt
Francja

Wytwórca

CRID Pharma
17, Parc des Vautes
34983 Saint Gély du Fesc
Francja

Data zatwierdzenia ulotki:

Ten lek został dopuszczony do obrotu w „wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby oraz z powodu ograniczeń etycznych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona każdego roku przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o leku i treść tej ulotki zostanie uzupełniona, jeśli to będzie konieczne.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>. Można tam również znaleźć linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.