

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Chenodeoxycholic acid Leadiant 250 mg, tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje acidum chenodeoxycholicum 250 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tobolka velikosti 0, o délce 21,7 mm se žlutým tělem a oranžovým víčkem, obsahující bílý stlačený prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chenodeoxycholová kyselina je indikována k léčbě vrozených poruch syntézy primární kyseliny žlučové způsobených deficitem sterol 27-hydroxylázy (projevující se jako cerebrotendinózní xantomatóza (CTX)) u kojenců, dětí a dospívajících ve věku od 1 měsíce do 18 let a u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena a sledována lékařem, který má zkušenosti s poruchou CTX nebo vrozenými poruchami syntézy primární kyseliny žlučové.

Během zahajování léčby a úpravy dávky je nutné sledovat hladiny cholestanolu v séru a/nebo žlučových alkoholů v moči každé 3 měsíce do metabolické kompenzace a poté každý rok. Je nutné zvolit nejnižší dávku chenodeoxycholové kyseliny, která účinně redukuje hladinu cholestanolu v séru a/nebo žlučových alkoholů v moči na normální hodnotu. Je také nutné monitorovat funkci jater. Současné zvýšení hladiny jaterních enzymů nad běžnou úroveň může indikovat předávkování. Po zahájení léčby je nutné minimálně jednou za rok vyšetřit hladinu cholestanolu a žlučových alkoholů v moči a funkci jater, a podle toho upravovat dávkování (viz bod 4.4). Mohou být zapotřebí další nebo častější vyšetření za účelem monitorování léčby během období rychlého růstu, průvodních nemocí nebo těhotenství (viz bod 4.6).

V případě přetrvávající nedostatečné odezvy na monoterapii chenodeoxycholovou kyselinou je třeba zvážit jiné možnosti léčby.

Dávkování

Dospělí

Počáteční dávka pro dospělé je 750 mg/den, ve třech rozdělených dávkách, pakliže je dostatečná k normalizaci hladiny sérového cholestanolu a/nebo žlučových alkoholů v moči. Denní dávku lze poté

zvyšovat po 250mg krocích až na maximální dávku 1 000 mg/den, jestliže hladiny sérového cholestanolu a/nebo žlučových alkoholů v moči zůstávají zvýšené.

Pediatrická populace (1 měsíc – 18 let)

Počáteční dávka pro děti je 5 mg/kg/den ve třech rozdělených dávkách. V případě, že vypočtená dávka není dělitelná 250 mg, musí být zvolena nejbližší dávka pod maximální hodnotou 15 mg/kg/den, pakliže je dostatečná k normalizaci hladiny cholestanolu v séru a/nebo žlučových alkoholů v moči.

Novorozenci do jednoho měsíce

Bezpečnost a účinnost u novorozenců ve věku do jednoho měsíce nebyly stanoveny. K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti (viz bod 4.8).

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky, má pacient užít další dávku v plánovaném čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, za účelem nahrazení vynechané dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

Úprava dávky není potřeba.

Porucha funkce ledvin

Pro použití přípravku u pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou dostupné žádné údaje. Nicméně tito pacienti mají být pečlivě monitorováni a dávku je třeba upravit individuálně.

Porucha funkce jater

Pro použití přípravku u pacientů s poruchou funkce jater nejsou dostupné žádné údaje. Nicméně tito pacienti mají být pečlivě monitorováni a dávku je třeba upravit individuálně.

Způsob podání

Perorální podání. Tobolky s chenodeoxycholovou kyselinou lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Tvrdé tobolky musí být požitý vcelku a zapity dostatečným množstvím vody. Užívají se každý den ve zhruba stejnou dobu.

U kojenců a dětí, které nedokáží polknout tobolky, mohou být tobolky opatrně otevřeny a obsah přidán do 8,4% roztoku jedlé sody, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Monitorování

Po zahájení léčby je nutné minimálně jednou za rok vyšetřit hladiny cholestanolu, žlučových alkoholů v moči a funkci jater, a podle toho upravovat dávkování (viz bod 4.2). Mohou být zapotřebí další nebo častější vyšetření za účelem monitorování léčby během období rychlého růstu, průvodních nemocí nebo těhotenství (viz bod 4.6).

Společné podání chenodeoxycholové kyseliny s jinými léčivými přípravky

Společné podání s cyklosporinem, sirolimem a fenobarbitalem se nedoporučuje, podrobnosti viz bod 4.5.

Colestipol nebo antacida obsahující hydroxid hlinitý a/nebo smektit musí být podávány buď 2 hodiny před, nebo 2 hodiny po podání chenodeoxycholové kyseliny, podrobnosti viz bod 4.5.

Chenodeoxycholová kyselina musí být podávána buď jednu hodinu před cholestyraminem, nebo 4-6 hodin po něm, podrobnosti viz bod 4.5.

Společné podání s perorální antikoncepcí se nedoporučuje, podrobnosti viz bod 4.5. Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou metodu antikoncepce, podrobnosti viz bod 4.6.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U pacientů s CTX nebyly prováděny studie interakce s chenodeoxycholovou kyselinou podávanou souběžně s dalšími léčivými přípravky.

Colestipol a antacida

Chenodeoxycholová kyselina se nesmí podávat společně s colestipolem nebo antacidy obsahujícími hydroxid hlinitý a/nebo smektit (oxid hlinitý), protože tyto přípravky vážou léčivou látku chenodeoxycholové kyseliny ve střevech a tím brání její reabsorpci a účinnosti. Je-li potřeba podávat léčivý přípravek obsahující jednu z těchto léčivých látek, musí být podán buď 2 hodiny před, nebo 2 hodiny po užití chenodeoxycholové kyseliny.

Cholestyramin

Chenodeoxycholová kyselina nesmí být podávána společně s cholestyraminem, protože tento váže chenodeoxycholovou kyselinu ve střevech a tím brání její reabsorpci a účinnosti. Je-li nutné podávat cholestyramin, pak musí být chenodeoxycholová kyselina podávána buď jednu hodinu před cholestyraminem, nebo 4-6 hodin po něm.

Cyklosporin a sirolimus

U cyklosporinu byla prokázána redukce syntézy chenodeoxycholové kyseliny prostřednictvím inhibice CYP27A1 a zvýšení aktivity HMG CoA reduktázy. Podobný účinek na CYP27A1, i když při větších dávkách, byl také prokázán u sirolimu. Společnému podání chenodeoxycholové kyseliny s cyklosporinem nebo sirolimem je třeba se vyhnout. Je-li podání cyklosporinu nebo sirolimu považováno za nezbytné, je nutné pečlivě monitorovat hladinu žlučových alkoholů v séru a moči a podle toho upravit dávku chenodeoxycholové kyseliny.

Fenobarbital

Společné podání chenodeoxycholové kyseliny s fenobarbitalem zvyšuje aktivitu HMG CoA reduktázy a tím působí proti jednomu z farmakodynamických účinků chenodeoxycholové kyseliny u CTX. Je-li podání fenobarbitalu považováno za nezbytné, je nutné pečlivě monitorovat hladinu žlučových alkoholů v séru a moči a podle toho upravit dávku chenodeoxycholové kyseliny.

Perorální antikoncepce

Podání perorální antikoncepce snižuje nahromadění chenodeoxycholové kyseliny. Perorální antikoncepce tak může zhoršit základní deficit a působit proti účinnosti chenodeoxycholové kyseliny u CTX. Společné podání s perorální antikoncepcí se nedoporučuje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou metodu antikoncepce. U pacientek, které užívají chenodeoxycholovou kyselinu, se nedoporučuje používání perorální antikoncepce, podrobnosti viz bod 4.5.

Těhotenství

Pacientky s CTX a vysokou hladinou cholestanolu prokazovaly negativní výsledky během těhotenství. V odborné literatuře se uvádí dvě nitroděložní úmrtí u matky s CTX. Dvě těhotenství u matek s CTX měla za následek předčasný porod s prokázanou nitroděložní růstovou retardací, rovněž uvedeno v odborné literatuře. Nejsou žádné nebo jen omezené údaje o používání chenodeoxycholové kyseliny u těhotných žen. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Užívání kyseliny chenodeoxycholové se nedoporučuje během těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda jsou chenodeoxycholová kyselina a její metabolity vylučovány do lidského mléka.

Riziko pro kojené novorozence /kojence nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání chenodeoxycholové kyseliny.

Fertilita

Chenodeoxycholová kyselina je endogenní žlučová kyselina, která se používá k substituční léčbě, a předpokládá se, že při terapeutických dávkách nemá žádné účinky na plodnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Chenodeoxycholová kyselina má nulový nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky u pacientů (jak u dospělých tak u dětí) užívajících chenodeoxycholovou kyselinu jsou obecně mírné až středně závažné; hlavní pozorované účinky jsou uvedeny v tabulce níže.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA s následujícími parametry: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Preferovaný pojem	Četnost
Gastrointestinální poruchy	Zácpa	není známo
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšené aminotransferázy Žloutenka	není známo není známo

Popis vybraných nežádoucích účinků

Ve dvou neintervenčních studiích s chenodeoxycholovou kyselinou byly hlášeny celkem tři nežádoucí účinky u tří ze 63 pacientů (vzorek osob, které obdržely léčivý přípravek) Uvedené tři nežádoucí

účinky byly všechny nezávažné. Jeden případ mírné občasné zácpy se vyskytl u dospělé osoby a jeden případ u dítěte. Jeden případ nežádoucí účinku postihujícího játra se vyskytl u dva týdny starého kojence s diagnózou CTX a je dále popsán v následující části textu.

Pediatrická populace

Ve dvou neintervenčních studiích s chenodeoxycholovou kyselinou bylo celkem 14 pediatrických pacientů s CTX léčeno chenodeoxycholovou kyselinou: 1 kojenec (0 až < 2 roky), 6 dětí (2 roky až < 12 let) a 7 dospívajících (12 let až < 18 let). Všichni pediatričtí pacienti obdrželi 15 mg/kg/den jako počáteční dávku.

U jediného kojence zahrnutého do studie byla prokázána zvýšená funkce jater během šesti týdnů od začátku léčby. Funkce jater kojence se normalizovala po dočasném přerušení léčby chenodeoxycholovou kyselinou. Substituce chenodeoxycholové kyseliny byla obnovena a udržována při nižší dávce 5 mg/kg/den bez dalších komplikací.

Tento případ hepatálního nežádoucí účinku u kojence se projevil současně s dalšími nálezy, například současnou parechovirovou infekcí, současným podáním léčivých přípravků, u kterých je znám vliv na funkci jater (acyklovir a fenobarbital) a přítomností hyperbilirubinemie při narození.

Vzhledem k vzácnosti CTX je dostupná literatura nedostačující k detekování rozdílů v bezpečnosti chenodeoxycholové kyseliny v rámci pediatrických věkových skupin nebo mezi pediatrickými a dospělými pacienty.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Pravděpodobnost poškození předávkováním je považována za extrémně nízkou, protože kumulace chenodeoxycholové kyseliny je nepravděpodobná vzhledem k účinnému endogennímu mechanismu eliminace a exkrece.

5. FARMOKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčba onemocnění žlučníku a jater, žlučové kyseliny a jejich deriváty, ATC kód: A05AA01

Mechanismus účinku

Exogenní chenodeoxycholová kyselina se používá jako substituční léčba k obnově inhibice zpětné vazby způsobené deficitem/absencí endogenní chenodeoxycholové kyseliny. U CTX má porucha v genu CYP27A1 za následek deficitní mitochondriální enzym sterol 27-hydroxylázu. Tento deficit blokuje syntézu primárních žlučových kyselin skrze klasické (neutrální) a alternativní (kyselinové) cesty. Nicméně cholová kyselina se stále tvoří skrze alternativní mikrosomální cesty. Čistým výsledkem je celkové nahromadění žlučových kyselin, kterému chybí chenodeoxycholová kyselina, ale je relativně bohaté na cholovou kyselinu.

U CTX způsobuje deficit chenodeoxycholové kyseliny nedostatek zpětné vazby cholesterol 7 α -hydroxylázy (CYP7A1) a HMG Co A reduktázy, což dále způsobuje zvýšenou tvorbu atypických žlučových kyselin, žlučových alkoholů a cholestanolu, a to vede k patologickému stavu. Exogenní substituce chenodeoxycholovou kyselinou inhibuje CYP7A1 (skrže jadrový receptor, FXR) a HMG CoA reduktázu, čím se obnovuje inhibice zpětné vazby.

Primární farmakodynamické účinky chenodeoxycholové kyseliny jsou:

1. Snížená tvorba cholesterolu: snižuje hladinu cholestanolu v séru (účinek na HMG CoA reduktázu)
2. Snížená tvorba cholestanolu: snižuje hladinu cholestanolu v séru (účinek na HMG CoA reduktázu a CYP7A1).
3. Snížená tvorba atypických žlučových alkoholů a žlučových kyselin: skrže obnovu inhibice zpětné vazby primární syntézy žlučové kyseliny (účinek na CYP7A1).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost byla studována ve dvou retrospektivních studiích ve dvou evropských centrech. Střední věkový průměr pacientů v pivotní studii byl nižší (25,8 let) než u podpůrné studie (35 let), což se také odrazilo v úrovni nezpůsobilosti prezentované ve dvou kohortách před začátkem léčby, kde podpůrná studie vykazovala v základu vyšší skóre nezpůsobilosti.

V pivotní studii CDCA-STUK-15-001 byla léčba pacientů s CTX pomocí chenodeoxycholové kyseliny při dávkách 750–1 000 mg/den u dospělých nebo 5–15 mg/kg/den u kojenců a dětí spojena se statisticky signifikantními poklesy průměrné hladiny sérového cholestanolu od výchozí hodnoty k post-výchozí hodnotě u celkového vzorku populace a ve dvou podskupinách pacientů ve věku < 21 let nebo $\geq$ 21 let při první léčbě. Hladiny žlučových alkoholů v moči poklesly. Skóre neurologické nezpůsobilosti (Rankin a EDSS) se stabilizovala nebo zlepšila do klinické návštěvy u 84,6, respektive 76,9 procent pacientů. Střední Rankinovo skóre a EDSS ukázaly velmi malý nárůst (zhoršení) od výchozího stavu do klinické návštěvy na $0,08 \pm 0,74$ a $0,27 \pm 1,24$ v celkovém vzorku. Tento nárůst nebyl statisticky signifikantní. U věkové podskupiny do 21 let došlo ke statisticky signifikantnímu ($p = 0,04$) zlepšení (poklesu) o $-0,31 \pm 0,48$ ve středním Rankinově skóre.

Během studie došlo k vyřešení, zlepšení nebo stabilizaci příznaků a symptomů nemoci u většiny pacientů. Průjem zmizel u 100 % pacientů (23 z 23), kteří měli na počátku (v základní linii) studie tento symptom. U pacientů s kognitivními poruchami došlo k vyřešení, zlepšení nebo stabilizaci v 88,9 % (16 z 18). Epilepsie byla vyřešena u 100 % (3 ze 3) pacientů a polyneuropatie byla stabilizována nebo zlepšena u 100 % pacientů (11 z 11). Pyramidální dysfunkce se zlepšila nebo stabilizovala v 60 % (10 z 15) a cerebelární dysfunkce v 88,7 % (12 z 14). Psychiatrická porucha se vyřešila, zlepšila nebo stabilizovala v 85,7 % (6 ze 7) pacientů. Nicméně symptomy Parkinsonovy nemoci, vzácné nemoci projevující se během studie pouze u dvou pacientů, nereagovaly.

V podpůrné studii CDCA-STRCH-CR-14-001 byla léčba pacientů s CTX pomocí chenodeoxycholové kyseliny při dávce 750 mg/den podávané po střední dobu 5,75 roku spojena se statisticky signifikantním poklesem středních hodnot hladiny sérového cholestanolu od začátku léčby do jakékoliv návštěvy následující po zahájení léčby. Střední hladiny 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-onu zásadně poklesly od výchozího stavu do návštěv 1 a 2 následujících po zahájení léčby. Hladiny vitamínu D a PTH klesly z výchozích hodnot do návštěvy po léčbě a střední hladiny pyruvátu také klesly z výchozích hodnot do návštěvy po léčbě. Rankinovo skóre a EDSS zůstaly stabilní u 61,5 %, respektive 50 % pacientů, nicméně došlo k celkovému zhoršení středního skóre oproti výchozímu stavu. Zvýšení minerální hustoty kostí (Z-skóre) bylo pozorováno u bederní páteře při obou návštěvách po zahájení léčby a u totální náhrady kyčelního kloubu při návštěvě 2 po zahájení léčby. Příznaky a symptomy nemoci zůstaly stabilní u většiny pacientů. Průjem se zlepšil nebo zmizel u 64,3 % pacientů, kteří měli na počátku studie tento symptom.

Žádný z pacientů neměl nežádoucí účinky spojené s léčbou a chenodeoxycholová kyselina projevovала uspokojivý bezpečnostní profil ve vztahu k rutinním bezpečnostním laboratorním parametrům (hematologie a klinická chemie).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Údaje existují pouze pro dospělou populaci.

Chenodeoxycholová kyselina je endogenní žlučová kyselina u lidí, která je přísně regulována sekrecí do žluči prostřednictvím exportní pumpy (transportéru) a detoxikace sulfatací. Kromě sulfatace může být žlučová kyselina také detoxikována cestou glukuronidace.

Chenodeoxycholová kyselina podávaná perorálně je absorbována v tenkém střevě. Reabsorpce není kompletní. Malá část chenodeoxycholové kyseliny je vylučována stolicí.

Po reabsorpci ve střevě je žlučová kyselina skoro kompletně konjugována na aminokyseliny glycin a taurin a poté znovu vyloučena ve žluči.

Ve střevě jsou chenodeoxycholová kyselina a její konjugáty glycin a taurin rozloženy bakteriemi. Ve volné žlučové kyselině dochází k dekonjugaci, oxidace v 7-keto-lithocholové kyselině a lithocholové kyselině (3 α -hydroxycholové kyselině) je tvořena eliminací 7-hydroxy skupiny. Zatímco 7-keto-lithocholová kyselina se může přetvářet částečně v tračníku a také v játrech na chenodeoxycholovou kyselinu a ursodeoxycholovou kyselinu (3 α -, 7 β -di-hydroxycholová kyselina), lithocholová kyselina je absorbována pouze v malé míře, a proto se z větší části vylučuje stolicí.

Biologický poločas rozpadu chenodeoxycholové kyseliny jsou asi 4 dny.

Reabsorpce chenodeoxycholové kyseliny je variabilní (29 % až 84 %). Po léčbě pomocí chenodeoxycholové kyseliny je syntéza primárních žlučových kyselin, kyseliny cholové a chenodeoxycholové inhibována.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly provedeny žádné předklinické bezpečnostní studie, nicméně údaje v literatuře neukazují na žádná speciální rizika pro lidi na základě konvenčních studií toxicity po jednorázové dávce, toxicity po opakovaném podání dávky, genotoxicity a karcinogenního potenciálu.

Studované druhy hlodavců a primátů nemají schopnost účinné sulfatace pro konjugaci lithocholové kyseliny, a proto projevují hepatotoxicitu. Naproti tomu konjugace sulfátu lithocholové kyseliny u lidí zabraňuje zjevné hepatotoxicitě, jaká byla vidět u zvířecího modelu toxicity po opakovaném podání dávek.

Reprodukční toxicita

Studie vývojové toxicity u potkanů, křečků a primátů ukázaly absenci teratogenních účinků.

U makaků a paviánů bylo prokázáno, že dávka chenodeoxycholové kyseliny podaná březím zvířatům (při dávce 5–120 mg/kg/den u makaků a 18–38 mg/kg/den u paviánů) způsobovala patologii jater u vyvíjejících se plodů. V případě plodů makaků byly pozorovány také patologické účinky na nadledvinky a ledviny. U matek makaků (ale nikoliv paviánů) docházelo také k průjmu, zvracení, ztrátě hmotnosti a snížení příjmu potravy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Kukuřičný škrob
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Obal tobolky

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Chinolinová žlut' (E 104)
Erythrosin (E 127)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tobolky jsou baleny v polyvinylchloridových (PVC) blistrech s hliníkovou fólií a krabičkách.
Velikost balení: 100 tvrdých tobolek

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pacienti neschopní spolknout tobolky

U dětí (1 rok až 11 let), dospívajících (12 let až 18 let) a dospělých osob, které nedokáží polknout tobolky a/nebo potřebují dávku nižší než 250 mg, lze tobolku otevřít a obsah přidat do 25 mililitrů 8,4% roztoku jedlé sody (1 mmol/ml) a zamíchat, čímž se vytvoří suspenze obsahující chenodeoxycholovou kyselinu 10 mg/ml.

U kojenců (1 měsíc až 11 měsíců) lze tobolku otevřít a obsah přidat do 50 mililitrů 8,4% roztoku jedlé sody (1 mmol/ml) a zamíchat, čímž se vytvoří suspenze obsahující chenodeoxycholovou kyselinu 5 mg/ml.

Léčivá látka samotná se v roztoku jedlé sody rozpustí, ovšem roztok bude vypadat jako suspenze, protože ne všechny složky obsahu tobolky se rozpustí. Suspenze se tvoří celkem snadno a je připravena, jakmile nejsou vidět žádné hrudky nebo zbytkový prášek.

Vyrobená suspenze obsahuje 22,9 mg sodíku na ml, což je třeba vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Doporučujeme, aby tuto suspenzi připravoval lékárník a rodičovi poskytl pokyny k podávání.

Suspenzi je nutné uchovávat ve skleněné lahvi. Chraňte před chladem nebo mrazem. Suspenze je stabilní po dobu až 7 dnů.

Lékárník vám poskytne stříkačky pro perorální dávkování s vhodným objemem a stupnicí, které použijete k podávání suspenze. Na perorální stříkačce by, pokud je to možné, měly být vyznačeny správné objemy dávkování.

Informace o podávané dávce poskytne podle hmotnosti dítěte lékař. Rozsah dávky u pediatrických pacientů (ve věku 1 měsíc až 18 let) je 5-15 mg/kg na den (viz bod 4.2).

Další informace naleznete na konci příbalové informace v části Informace určené pouze pro zdravotnické pracovníky.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Leadiant GmbH
Liebherrstr. 22
80538 Mnichov
Německo
Telefon: +49 (0)89 4111 595 00
Fax: +49 (0) 89 4111 595 25
e-mail: info@leadiantbiosciences.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/16/1110/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. dubna 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 9. prosince 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Pharmaloop S.L.
C/Bolivia, no 15
Polígono Industrial Azque
Alcalá de Henares
Madrid 28806
Španělsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD), stanoveném v čl. 107c, odst. 7, směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem získání dlouhodobých údajů o účinnosti a bezpečnosti u pacientů léčených kyselinou chenodeoxycholovou předloží držitel rozhodnutí o registraci výsledky studie vycházející z registru pacientů s vrozenou primární poruchou syntézy žlučových kyselin v důsledku deficitu sterol 27-hydroxylázy u kojenců, dětí a dospívajících ve věku od 1 měsíce do 18 let a u dospělých.	Výsledky studie – PSUR a roční přehodnocení

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Chenodeoxycholic acid Leadiant 250 mg, tvrdé tobolky
acidum chenodeoxycholicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje acidum chenodeoxycholicum 250 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

100 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Leadiant GmbH
Liebherrstr. 22
80538 Mnichov
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1110/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Chenodeoxycholic acid Leadiant

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Chenodeoxycholic acid Leadiant 250 mg, tvrdé tobolky
acidum chenodeoxycholicum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Leadiant Arzneimittel GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Chenodeoxycholic acid Leadiant 250 mg, tvrdé tobolky acidum chenodeoxycholicum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Chenodeoxycholic acid Leadiant a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Chenodeoxycholic acid Leadiant užívat
3. Jak se přípravek Chenodeoxycholic acid Leadiant užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Chenodeoxycholic acid Leadiant uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Chenodeoxycholic acid Leadiant a k čemu se používá

Tobolky přípravku Chenodeoxycholic acid Leadiant obsahují látku zvanou chenodeoxycholová kyselina. Tato látka je běžně produkováána játry z cholesterolu. Je součástí žluči, což je tekutina, která pomáhá s trávením tuků a vitaminů obsažených v potravě. Pacienti se vzácným onemocněním zvaným cerebrotendinózní xantomatóza (CTX) nedokáží produkovat chenodeoxycholovou kyselinu a to způsobuje hromadění tukových usazenin v různých částech těla. To může způsobit poškození postižených oblastí.

Tobolky přípravku Chenodeoxycholic acid Leadiant léčí CTX tak, že nahrazují chenodeoxycholovou kyselinu, jež brání hromadění tukových usazenin.

Tobolky přípravku Chenodeoxycholic acid Leadiant lze používat od věku jednoho měsíce a pacienti s CTX budou tuto léčbu potřebovat po celý zbytek života.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Chenodeoxycholic acid Leadiant užívat

Neužívejte přípravek Chenodeoxycholic acid Leadiant

- jestliže jste alergický(á) na chenodeoxycholovou kyselinu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Přípravek Chenodeoxycholic acid Leadiant se smí používat pouze pod lékařským dohledem. Během léčby bude váš lékař provádět krevní a močové testy, aby sledoval vaši reakci na tento léčivý přípravek a případně upravil dávkování dle potřeby. Pokud rychle rostete, jste nemocní (máte např. problémy s játry) nebo jste těhotná, mohou být zapotřebí častější testy. Lékař Vám poradí, jestliže budete muset z nějakého důvodu ukončit léčbu přípravkem Chenodeoxycholic acid Leadiant.

Novorozenci (ve věku do 1 měsíce)

Bezpečnost a účinnost přípravku Chenodeoxycholic acid Ledianť nebyla u novorozenců mladších než jeden měsíc studována.

Další léčivé přípravky a přípravek Chenodeoxycholic acid Ledianť

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Hladinu přípravku Chenodeoxycholic acid Ledianť mohou ovlivňovat následující léčivé přípravky:

- cyklosporin a sirolimus (léky používané k potlačení imunitního systému)
- fenobarbital (lék na epilepsii)

Jestliže Váš lékař považuje za nezbytné, abyste užívali cyklosporin, sirolimus nebo fenobarbital, bude pečlivě sledovat výsledky Vašich krevních a močových testů a upraví dávku přípravku Chenodeoxycholic acid Ledianť dle potřeby.

Perorální (ústy podávaná) antikoncepce může mít vliv na způsob, jakým přípravek Chenodeoxycholic acid Ledianť funguje, a tím snižovat jeho účinnost. Nedoporučuje se užívat perorální antikoncepci, když užíváte přípravek Chenodeoxycholic acid Ledianť. Prodiskutujte vhodné metody antikoncepce se svým lékařem.

Účinnost přípravku Chenodeoxycholic acid Ledianť mohou snižovat následující léčivé přípravky:

- cholestyramin, colestipol (tzv. sekvestranty žlučových kyselin, tj. pryskyřice, které váží žlučové kyseliny)
- léky proti pálení žáhy (antacida) obsahující hydroxid hlinitý a/nebo smektit (oxid hlinitý)

Musíte-li užívat cholestyramin, pak musí být přípravek Chenodeoxycholic acid Ledianť podáván buď jednu hodinu před cholestyraminem, nebo 4–6 hodin po něm.

Kolestipol nebo léky proti pálení žáhy je nutné užívat buď 2 hodiny před, nebo 2 hodiny po užití přípravku Chenodeoxycholic acid Ledianť.

Jestliže užíváte některý z těchto léčivých přípravků, obraťte se na svého lékaře.

Těhotenství

Užívání přípravku Chenodeoxycholic acid Ledianť se během těhotenství nedoporučuje. Může to být nebezpečné pro vaše nenarozené dítě. Pokud se domníváte, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Kojení

Není známo, zda přípravek Chenodeoxycholic acid Ledianť přechází do mateřského mléka.

Informujte svého lékaře, pokud kojíte nebo plánujete kojit. Váš lékař vám poté pomůže rozhodnout, zda přestat kojit nebo zda přestat užívat přípravek Chenodeoxycholic acid Ledianť, s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos přípravku Chenodeoxycholic acid Ledianť pro matku.

Antikoncepce u žen

Během užívání přípravku Chenodeoxycholic acid Ledianť mají ženy, které mohou otěhotnět, používat účinnou antikoncepci. Perorální antikoncepce se nedoporučuje (viz Další léčivé přípravky a přípravek Chenodeoxycholic acid Ledianť). Prodiskutujte vhodné metody antikoncepce se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

U přípravku Chenodeoxycholic acid Ledianť se nepředpokládá ovlivnění vaší schopnosti řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Chenodeoxycholic acid Leadiant užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Obvyklá počáteční dávka pro dospělé je jedna 250mg tobolka třikrát denně. Maximální dávka je jedna 250mg tobolka čtyřikrát denně. Tobolky se užívají každý den zhruba ve stejnou dobu, polykají se vcelku a zapíjejí se vodou. Tobolky lze užívat s jídlem i bez jídla. V závislosti na reakcích vašeho těla na léčbu může lékař rozhodnout o zvýšení dávky. Váš lékař Vám řekne, kolik tobolek máte užívat a kdy.

Použití u dětí a dospívajících (ve věku od jednoho měsíce do 18 let)

U kojenců, dětí a dospívajících bude dávka vypočítána podle jejich tělesné hmotnosti. Počáteční dávka bude počítána jako 5 mg na kilogram a den. Maximální dávka pro děti je 15 mg na kilogram a den. Lékař rozhodne, kolikrát denně a kdy bude vaše dítě dávky dostávat, aby bylo dosaženo celkové denní dávky. V závislosti na reakcích dítěte na léčbu může lékař rozhodnout o změně dávky.

U kojenců, dětí a osob, které nemohou polknout tobolky a/nebo musí brát dávky nižší než 250 mg lze tobolku otevřít a obsah smíchat s 8,4% roztokem jedlé sody. Léčivá látka samotná se v roztoku jedlé sody rozpustí, ale protože všechny složky tobolky se nerozpustí, roztok se jeví jako směs. Tuto směs vám mohou připravit a poskytnout v lékárně. Směs má být dodána ve skleněné lahvi a může být uchovávána po dobu až 7 dnů. Směs chraňte před chladem a mrazem. Lékař nebo lékárník Vám dá pokyny, kolik této směsi má dítě užívat a jak často. Směs obsahuje sodík; informujte svého lékaře, pokud dodržujete dietu s nízkým obsahem sodíku.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Chenodeoxycholic acid Leadiant, než jste měl(a)

Přípravek Chenodeoxycholic acid by neměl způsobovat závažné nežádoucí účinky. Jestliže jste Vy nebo Vaše dítě užili větší než předepsané množství, obraťte se na svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Chenodeoxycholic acid Leadiant

Vynechejte zapomenutou dávku a užijte další dávku v čase, kdy jste ji měl(a) běžně užít. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Chenodeoxycholic acid Leadiant

Tento lék je určen k dlouhodobému užívání. Nepřestávejte užívat přípravek Chenodeoxycholic acid Leadiant bez toho, aniž byste si promluvil(a) s lékařem. Jestliže přestanete užívat tento léčivý přípravek, mohou se příznaky vaší nemoci zhoršit.

Máte-li jakékoli další otázky ohledně používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky neznámé četnosti (četnost nelze z dostupných údajů určit)

- zácpa
- abnormální jaterní testy (zvýšené aminotransferázy)
- zežloutnutí kůže a bělma očí (žloutenka)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Chenodeoxycholic acid Leadiant uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni v uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co obsahuje přípravek Chenodeoxycholic acid Leadiant

- Léčivou látkou je acidum chenodeoxycholicum (kyselina chenodeoxycholová). Jedna tobolka obsahuje acidum chenodeoxycholicum 250 mg.
- Dalšími složkami jsou:
Obsah tobolky: kukuřičný škrob, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý
Obal tobolky: želatina, oxid titaničitý (E 171), chinolinová žlut' (E 104), erythrosin (E 127)

Jak přípravek Chenodeoxycholic acid Leadiant vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Chenodeoxycholic acid Leadiant je dostupný ve formě tvrdých tobolek velikosti 0 o délce 21,7 mm. Tobolka sestává ze žlutého těla a oranžového víčka a obsahuje bílý stlačený prášek.

Přípravek Chenodeoxycholic acid Leadiant je dostupný v blistrech obsahujících 100 tvrdých tobolek.

Držitel rozhodnutí o registraci

Leadiant GmbH
Liebherrstr. 22
80538 Mnichov
Německo
e-mail: info@leadiantbiosciences.com

Výrobce

Pharmaloop S.L.
C/Bolivia, no 15 Polígono Industrial Azque
Alcalá de Henares
Madrid 28806
Španělsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Informace určené pouze pro zdravotnické pracovníky

Příprava suspenze kyseliny chenodeoxycholové

U dětí a dospívajících (1 rok až 18 let) a také dospělých osob, které nedokáží polknout tobolky a/nebo potřebují dávku nižší než 250 mg, lze tobolku otevřít a obsah přidat do 25 mililitrů 8,4% roztoku jedlé sody (1 mmol/ml), čímž se vytvoří suspenze obsahující chenodeoxycholovou kyselinu 10 mg/ml.

U kojenců (1 měsíc až 11 měsíců) lze tobolku otevřít a obsah přidat do 50 mililitrů 8,4% roztoku jedlé sody (1 mmol/ml), čímž se vytvoří suspenze obsahující chenodeoxycholovou kyselinu 5 mg/ml.

Směs míchejte, dokud se veškerý prášek nerozpustí v suspenzi. Dbejte na to, abyste také seškrábli do směsi všechny prášek, který se drží na stranách misky a směs míchejte (asi 5 minut), až nebudou přítomné žádné hrudky. Směs je připravena, jakmile neobsahuje žádné viditelné hrudky nebo prášek.

Vytvořená suspenze obsahuje 22,9 mg sodíku na mililitr, což je potřeba vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Doporučuje se, aby tuto suspenzi připravoval lékárník a rodičovi poskytl pokyny k podávání.

Suspenzi je nutné uchovávat ve skleněné lahvi. Chraňte před chladem nebo mrazem. Suspenze je poté stabilní po dobu až 7 dnů.

Lékárna poskytne stříkačky pro perorální dávkování s vhodným objemem a stupnicí pro podávání suspenze. Na perorální stříkačce by, pokud je to možné, měly být vyznačeny správné objemy dávkování.

Na lahev má být přilepen lékárenský štítek, který bude obsahovat jméno pacienta, dávkování, dobu použitelnosti, název léčivého přípravku a další potřebné informace v souladu s místními lékárenskými předpisy.

Informace o podávané dávce poskytne podle hmotnosti dítěte lékař. Rozsah dávky u pediatrických pacientů (ve věku 1 měsíc až 18 let) je 5–15 mg/kg na den.

*Výpočet dávky (děti 1 rok–11 let, dospívající 12 let–18 let a dospělí) chenodeoxycholové kyseliny jako suspenze s obsahem **10 mg/ml***

Denní dávka:	$(\text{Hmotnost v kg}) \times (\text{Dávka v mg/kg}) = \text{Denní dávka v mg}$
Rozdělená dávka*	$\frac{(\text{Denní dávka mg})}{\text{Frekvence podávání}} = \text{Rozdělená dávka v mg}$
Podávaný objem:	$\frac{(\text{Rozdělená dávka v mg} \times \mathbf{1\ ml})}{\mathbf{10\ mg}} = \text{Množství podávané suspenze}$
Příklad	pacient o hmotnosti 10 kg na dávce 15 mg/kg chenodeoxycholové kyseliny. Celková denní dávka = $10\text{ kg} \times 15\text{ mg/kg} = 150\text{ mg}$ Rozdělená dávka při podávání třikrát denně = $\frac{150\text{ mg}}{3} = 50\text{ mg}$ Odpovídající množství podávané suspenze = $\frac{(50\text{ mg} \times 1\text{ ml})}{10\text{ mg}} = \mathbf{5\ ml}$
*počet rozdělených dávek závisí na rozhodnutí lékaře.	

*Výpočet dávky (kojenci 1 měsíc – 11 měsíců) chenodeoxycholové kyseliny jako suspenze s obsahem **5 mg/ml***

Denní dávka:	$(\text{Hmotnost v kg}) \times (\text{Dávka v mg/kg}) = \text{Denní dávka v mg}$
Rozdělená dávka*	$\frac{(\text{Denní dávka mg})}{(\text{Frekvence podávání})} = \text{Rozdělená dávka v mg}$
Podávaný objem:	$\frac{(\text{Rozdělená dávka v mg} \times \mathbf{1\ ml})}{\mathbf{5\ mg}} = \text{Množství podávané suspenze}$
Příklad:	Pacient o hmotnosti 3 kg na dávce 5 mg/kg chenodeoxycholové kyseliny. Celková denní dávka = $3\text{ kg} \times 5\text{ mg/kg} = 15\text{ mg}$ Rozdělená dávka při podávání třikrát denně = $\frac{15\text{ mg}}{3} = 5\text{ mg}$ Odpovídající množství podávané suspenze = $\frac{(5\text{ mg} \times 1\text{ ml})}{5\text{ mg}} = \mathbf{1\ ml}$
*počet rozdělených dávek závisí na rozhodnutí lékaře.	

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY
V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) chenodeoxycholové kyseliny (vrozená chyba v primární syntéze žlučových kyselin, xantomatóza – pouze centrálně registrované přípravky) dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na dostupná kumulativní data o jaterních nežádoucích reakcích z literatury a ze spontánních hlášení a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku výbor PRAC považuje kauzální souvislost mezi chenodeoxycholovou kyselinou a zvýšenými aminotransferázami a žloutenkou za přinejmenším možnou.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících chenodeoxycholovou kyselinu by měly být odpovídajícím způsobem upraveny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se chenodeoxycholové kyseliny (vrozená chyba v primární syntéze žlučových kyselin, xantomatóza - pouze centrálně registrované přípravky) výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících chenodeoxycholovou kyselinu (vrozená chyba v primární syntéze žlučových kyselin, xantomatóza - pouze centrálně registrované přípravky) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.