

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

▼ 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

Kolbam 50 mg tvrdé tobolky.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje acidum cholicum 50 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

50mg tobolka: Tobolka velikosti 2 se sytě oranžovým víčkem (černý potisk "ASK001") a tělem (černý potisk "50mg").. Tobolky obsahují bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Kolbam je indikován k léčbě vrozených poruch syntézy primárních žlučových kyselin v důsledku deficitu sterol 27-hydroxylázy (projevujícího se jako cerebrotendinózní xantomatóza, CTX), deficitu 2- (nebo α -) methylacyl-CoA racemázy (AMACR) či deficitu cholesterol 7 α -hydroxylázy (CYP7A1) 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 lékaři, včetně pediatrů, kteří mají zkušenosti s léčbou příslušných deficitů.

Dávkování

Doporučená denní dávka kyseliny cholové při léčbě vrozených poruch syntézy primárních žlučových kyselin je 10–15 mg/kg, podávaných buď v jedné denní dávce, nebo v rozdělených dávkách, jak u dospělých, tak u pediatrických pacientů. Dávku je třeba následně titrovat, aby se dosáhlo požadovaného účinku. Denní dávka nemá přesáhnout 15 mg/kg.

Není-li vypočtená dávka násobkem 50, má se vybrat nejbližší dávka pod maximem 15 mg/kg/den za předpokladu, že bude tato dávka dostačující k potlačení žlučových kyselin v moči. V opačném případě je třeba vybrat další, vyšší dávku.

Pacienty je třeba sledovat v průběhu prvního roku každé 3 měsíce, v dalších třech letech každý šestý měsíc -a poté jednou ročně. V případě přetrvávající nedostatečné odpovědi na monoterapii kyselinou cholovou je třeba zvážit další možnosti léčby (viz bod 4.4).

V průběhu zahajování léčby a úpravy dávky je třeba důkladně sledovat hladiny žlučových kyselin v séru a v moči za použití vhodné analytické techniky. Je třeba zjistit koncentraci následně

syntetizovaných abnormálních metabolitů žlučových kyselin. Je třeba zvolit nejnižší dávku kyseliny cholové, která účinně snižuje metabolity žlučových kyselin na hodnotu co nejbližší nule.

Při zahajování léčby přípravkem Kolbam je třeba stejným způsobem pečlivě sledovat i pacienty, kteří byli dříve léčeni jinými žlučovými kyselinami nebo jinými přípravky s kyselinou cholovou. Dávku je třeba patřičně upravit, jak je uvedeno výše.

Rovněž je třeba sledovat jaterní parametry. Současné zvýšení sérové gamaglutamyltransferázy (GGT), alaninaminotransferázy (ALT) a/nebo sérových žlučových kyselin nad normální hodnoty může být známkou předávkování. Byla zaznamenána přechodná zvýšení aminotransferáz na začátku léčby kyselinou cholovou, která nejsou důvodem ke snížení dávky, jestliže GGT není zvýšená a jestliže hladiny žlučových kyselin v séru klesají nebo jsou v normálním rozmezí.

Po zahájení léčby je třeba minimálně jednou ročně vyšetřit žlučové kyseliny v séru a v moči (za použití vhodné analytické techniky) a jaterní parametry a dávku adekvátně upravit. Další nebo častější vyšetření je třeba provádět při sledování léčby v období rychlého růstu, souběžně probíhajícího onemocnění a v těhotenství (viz bod 4.6).

Zvláštní populace

Pacienti s familiární hypertriglyceridemií

Očekává se, že pacienti s nově diagnostikovanou familiární hypertriglyceridemií nebo s rodinnou anamnézou familiární hypertriglyceridemie kyselinu cholovou ve střevech nedostatečně vstřebávají. Dávku kyseliny cholové pro pacienty s familiární hypertriglyceridemií je třeba stanovit a upravit dle potřeby. Na potlačení žlučových kyselin v moči může být zapotřebí zvýšená dávka (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kyseliny cholové u novorozenců ve věku do jednoho měsíce nebyla dosud stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti (nad 65 let)

Bezpečnost a účinnost kyseliny cholové u starších pacientů nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Porucha funkce ledvin

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se použití přípravku u pacientů s poruchami funkce ledvin. Tyto pacienty je však třeba pečlivě sledovat a dávku kyseliny cholové titrovat individuálně.

Porucha funkce jater

Většina pacientů s vrozenými poruchami metabolismu žlučových kyselin trpěla v okamžiku stanovení diagnózy určitým stupněm poruchy funkce jater; během léčby došlo u většiny pacientů ke zmírnění poruchy funkce jater nebo k jejímu vymizení. Dávku kyseliny cholové je třeba upravit individuálně.

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se léčby kyselinou cholovou u pacientů s vrozenými poruchami metabolismu žlučových kyselin a poruchami funkce jater nesouvisejícími s jejich primárním onemocněním. Nelze učinit žádná doporučení ohledně úpravy dávkování z důvodu absence klinických zkušeností u těchto pacientů. Pacienti s poruchami funkce jater nesouvisejícími s jejich primárním onemocněním, kteří jsou léčeni kyselinou cholovou, je třeba důkladně sledovat.

Způsob podání

Doporučuje se podávat kyselinu cholovou s jídlem (viz bod 4.5) každý den v přibližně stejnou dobu, ráno a/nebo večer. Tobolky je třeba polykat celé a zapít je vodou.

Pro kojence a děti, které nedokáží tobolky spolknout, je možné tobolky otevřít a jejich obsah přidat do dětské výživy nebo šťávy. Další informace naleznete v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

Současné užívání s fenobarbitalem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčbu kyselinou cholovou je třeba ukončit, pokud se v případě abnormální hepatocelulární funkce, která byla vyhodnocena na základě protrombinového času, během 3 měsíců po zahájení léčby kyselinou cholovou hepatocelulární funkce nezlepší. Mělo by být pozorováno současné snížení celkových žlučových kyselin v moči.

Objeví-li se jasné známky závažného jaterního poškození, léčbu je třeba ukončit dříve.

Familiární hypertriglyceridemie

Pacienti s nově diagnostikovanou familiární hypertriglyceridemií nebo s rodinnou anamnézou familiární hypertriglyceridemie mohou kyselinu cholovou ve střevech nedostatečně vstřebávat. Dávku kyseliny cholové je třeba u pacientů s familiární hypertriglyceridemií stanovit a upravit dle potřeby (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s kyselinou cholovou a se souběžně podávanými léčivými přípravky nebo potravinami.

Bylo prokázáno, že fenobarbital zvětšuje velikost poolu a obrát kyseliny cholové, a má tedy antagonistický účinek na požadované působení kyseliny cholové u pacientů. Použití fenobarbitalu u pacientů léčených kyselinou cholovou je tudíž kontraindikováno (viz bod 4.3).

Lékové interakce s kyselinou cholovou se týkají především léčivých přípravků, které dokáží narušit enterohepatální cirkulaci žlučových kyselin, jakými jsou například sekvestranty (cholestyramin, kolestipol nebo kolesevelam). Bylo prokázáno, že antacida na bázi hliníku absorbují žlučové kyseliny *in vitro* a lze předpokládat, že snižují hladiny kyseliny cholové stejným způsobem jako sekvestranty žlučových kyselin. Bude-li nutné použití přípravku obsahujícího jednu z těchto látek, musí být takový přípravek podán v odstupu nejméně 5 hodin od dávky kyseliny cholové.

Cyklosporin ovlivňuje farmakokinetiku kyseliny cholové tím, že inhibuje jaterní vychytávání a hepatobiliární sekreci žlučových kyselin, a inhibiční cholesterol 7 α -hydroxylázy ovlivňuje rovněž její farmakodynamiku. Je třeba se vyhnout souběžnému podávání. Pokud je podávání cyklosporinu považováno za nezbytné, je třeba pečlivě sledovat hladiny žlučových kyselin v séru a v moči a dávku kyseliny cholové adekvátně upravit.

Estrogeny, perorální antikoncepce a klofibrát (a případně další hypolipidemické látky) zvyšují sekreci cholesterolu v játrech a přispívají k tvorbě cholesterolových žlučových kamenů, a mohou tedy působit proti účinkům kyseliny cholové. Jakékoliv léčivé přípravky, které se mohou podílet na polékové cholestáze v důsledku inhibice transportérů, by mohly při souběžném podávání snížit účinnost léčby kyselinou cholovou. V těchto případech je třeba důkladně sledovat hladiny kyseliny cholové v séru/žluči a dávku upravovat dle potřeby.

Vliv potravy na biologickou dostupnost kyseliny cholové nebyl hodnocen. Existuje teoretická možnost, že podání s jídlem může zvýšit biologickou dostupnost kyseliny cholové a zlepšit snášenlivost. Doporučuje se podávání kyseliny cholové s jídlem (viz bod 4.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o bezpečnosti podávání kyseliny cholové těhotným ženám jsou omezené. U žen užívajících kyselinu cholovou byla hlášena těhotenství s normálními výsledky. Omezené údaje ze studií na zvířatech nenaznačují přímou reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání kyseliny cholové v těhotenství lze zvážit, pokud se lékař domnívá, že přínosy pro pacienta převažují nad možnými riziky.

Kojení

Informace o vylučování kyseliny cholové a jejích metabolitů do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné. Dostupné údaje u zvířat prokázaly vylučování kyseliny cholové do mléka (viz bod 5.3). Při terapeutických dávkách je systémová expozice kyseliny cholové u kojící matky zanedbatelná, a proto se žádné účinky na kojeného novorozence neočekávají (viz bod 5.2). Kyselinu cholovou lze podávat v těhotenství, pokud se lékař domnívá, že přínosy pro pacienta převažují nad možnými riziky.

Fertilita

Údaje o účincích kyseliny cholové na fertilitu nejsou k dispozici. Při terapeutických dávkách se neočekává žádný účinek na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící vliv na způsobilost k řízení vozidel či k obsluze strojů nebyly provedeny. Kyselina cholová nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky u pacientů (jak dospělých, tak dětí) užívajících kyselinu cholovou jsou zpravidla mírné až středně závažné; hlavní zaznamenané nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce níže. Nežádoucí účinky byly přechodné a zpravidla nenařušovaly léčbu.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky u pacientů (jak dospělých, tak dětí) užívajících kyselinu cholovou jsou dle údajů získaných z klinických studií zpravidla mírné až středně závažné a jsou uvedeny v následující tabulce. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů s použitím následující klasifikace: 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 ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V následující tabulce jsou rovněž uvedeny nežádoucí účinky zaznamenané v literatuře s neznámou frekvencí.

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Preferovaný termín	Četnost
<i>Poruchy nervového systému</i>	Mírná periferní neuropatie	Časté
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Průjem Mírná nauzea Mírný reflux Středně závažný průjem Refluxní ezofagitida	Časté Časté Časté Časté Časté
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Žloutenka Zvýšené sérové aminotransferázy Žlučové konkrementy	Časté Není známo Není známo
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Kožní léze Pruritus	Časté Není známo
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Malátnost	Časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucími účinky zaznamenanými v literatuře jsou pruritus a zvýšené hodnoty sérových aminotransferáz u jednoho nebo dvou dětí léčených vysokými dávkami kyseliny cholové; avšak tyto nežádoucí účinky vymizely se snížením dávky. U nadměrně vysokých dávek kyseliny cholové byl navíc pozorován průjem.

Po dlouhodobé léčbě byl hlášen výskyt žlučových konkrementů.

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

Byly hlášeny epizody symptomatického předávkování (nebo režimu nadměrně vysokých dávek), včetně náhodného předávkování. Klinické projevy byly omezeny na pruritus a průjem. Laboratorní testy prokázaly zvýšení sérových gamaglutamyltransferázových (GGT) transamináz a sérových koncentrací žlučových kyselin. Snížení dávky vedlo k vymizení klinických známek a úpravě abnormálních laboratorních hodnot.

V případě předávkování je třeba pacienta sledovat a poskytnout symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii onemocnění jater a žlučových cest, přípravky obsahující žlučové kyseliny, ATC kód: A05AA03

Mechanismus účinku

Po podání kyseliny cholové dochází k down-regulaci syntézy žlučových kyselin a výraznému snížení nebo téměř úplnému vymizení abnormálních žlučových kyselin. Souběžně s vymizením atypických

metabolitů žlučových kyselin dochází k odpovídající redukcí a normalizaci jaterních enzymů v séru. Léčba perorálně podávanou kyselinou cholovou stimuluje odtok a sekreci žluči, inhibuje produkci a akumulaci hepatotoxických a cholestatických prekurzorů žlučových kyselin a usnadňuje absorpci tuků bez toxických nežádoucích účinků při terapeutických dávkách.

Farmakodynamické účinky

Vrozené poruchy syntézy primárních žlučových kyselin zahrnují kongenitální defekty hlavních enzymů odpovídajících za katalyzaci hlavních reakcí při syntéze cholových a chenodeoxycholových kyselin. Několik defektů enzymů je popsáno v literatuře. Některé hlavní defekty zahrnují zejména:

- deficit sterol 27-hydroxylázy (projevující se jako CTX),
- deficit AMACR,
- deficit CYP7A1.

Léčba exogenní kyselinou cholovou spočívá v nahrazení fyziologické žlučové kyseliny u pacientů s vrozenými poruchami syntézy žlučových kyselin. Kyselina cholová je jednou z primárních žlučových kyselin u člověka, na které závisí životně důležité fyziologické funkce. Účelem substituce chybějící kyseliny cholové je obnova základních funkcí této žlučové kyseliny, které zahrnují transport lipidů ve formě směsných micel, aktivaci kolipázy a trávení a absorpce tuků, absorpci vitaminů rozpustných v tucích a indukci odtoku žluče, čímž zabraňuje rozvoji cholestázy.

Farmakodynamickým účinkem kyseliny cholové je zpětnovazebná inhibice syntézy toxických, částečně biosyntetických produktů kyseliny žlučové, které vznikají v důsledku blokad normální syntetické cesty žlučových kyselin. Kyselina cholová zajišťuje down-regulaci biosyntézy žlučových kyselin cestou aktivace receptoru FXR (farnesoid X receptor), který potlačuje transkripci genu CYP7A1 kódujícího cholesterol 7 α -hydroxylázu, jež je enzymem omezujícím rychlost syntézy žlučových kyselin. U všech deficitů primární kyseliny žlučové způsobených enzymatickými defekty v biosyntetické cestě vede absence primárních žlučových kyselin k cholestáze a neregulované akumulaci prekurzorů toxických žlučových kyselin. Odůvodněním léčby kyselinou cholovou je zlepšení odtoku žluči a absorpce tuků a obnovení fyziologické zpětnovazebné inhibice syntézy žlučových kyselin při snížení tvorby prekurzorů toxických žlučových kyselin.

Klinická účinnost a bezpečnost

Od roku 1992 do roku 2009 byla prováděna studie CAC-91-10-10 (Výzkum patogeneze jaterního onemocnění u pacientů s vrozenými poruchami metabolismu žlučových kyselin) za účelem zhodnocení terapeutické účinnosti a bezpečnosti kyseliny cholové v léčbě pacientů s identifikovanými vrozenými poruchami metabolismu žlučových kyselin. Jednalo se o otevřenou, jednoramennou a nerandomizovanou studii. Klinického hodnocení se zúčastnilo celkem 85 pacientů. U 52 z těchto 85 pacientů se projeví poruchy v syntéze primárních žlučových kyselin včetně následujících 3 jednoduchých enzymů:

- deficit sterol 27-hydroxylázy (projevující se jako CTX, n = 5),
- deficit AMACR (n = 1),
- deficit CYP7A1 (n = 1).

Celkem 79 pacientů bylo léčeno kyselinou cholovou, z nichž 49 trpělo primárním enzymatickým defektem.

Studie CAC-002-01 (otevřená, nerandomizovaná pokračovací studie s jedním pracovištěm, hodnotící léčbu tobolkami kyseliny cholové u subjektů s vrozenými poruchami syntézy žlučových kyselin) byla pokračováním studie CAC-91-10-10 a byla zahájena 1. ledna 2010. Studie byla dokončena 31. července 2016. Jednalo se o otevřenou, jednoramennou, nerandomizovanou studii, do níž byli zařazeni vhodní pacienti, kteří byli dříve léčeni kyselinou cholovou ve studii CAC-91-10-10 a CAC-001-01, a nově diagnostikované subjekty. Byla hodnocena terapeutická účinnost a bezpečnost léčby kyselinou cholovou u pacientů s vrozenými poruchami metabolismu žlučových kyselin. Klinického hodnocení se zúčastnilo celkem 53 pacientů, kteří užívali minimálně jednu dávku kyseliny cholové; 22 (42 %) pacientů dosud nepodstoupilo léčbu, tzn. že první dávka kyseliny cholové jim byla

podána během studie CAC-002-01. Čtyřicet jeden (77 %) z těchto 53 léčených pacientů měl poruchy v syntéze primárních žlučových kyselin včetně deficitu sterol 27-hydroxylázy (projevujícího se jako CTX, n = 8) a deficitu AMACR (n = 1).

Ve všech studiích byla podávána dávka 10–15 mg/kg/den.

Účinnost byla prokázána dvěma způsoby:

- (a) léčba kyselinou cholovou vede ke zlepšení jaterní funkce, jak bylo prokázáno lepšími výsledky jaterních testů,
- (b) účinnost prokázána na základě dat z hmotnostní spektrometrie – ostřelování vzorku rychlými atomy (FAB-MS), která ukazují, že léčba kyselinou cholovou vedla k potlačení abnormálních žlučových kyselin v moči, které původně byly důvodem diagnózy.

Ze všech pacientů léčených ve studii CAC-91-10-10 se u 49 pacientů projevil jediný enzymatický defekt. V tomto souboru pacientů byla přibližně čtvrtina pacientů ve věku 6 měsíců a méně v době diagnózy a přibližně jedna třetina ve věku od 7 do 36 měsíců. V době zahájení léčby činil věkový průměr pacientů v této podskupině 3 roky, minimální věk byl 0 a maximální 14 let.

Ve studii CAC-002-01 byl střední věk pacientů při zahájení léčby 9,0 let a pohyboval se v rozmezí od 0,1 do 35,6 let. U postižených pacientů se často objevovaly významné komorbidity, včetně poškození centrální nervové soustavy, které nebyly léčeny z důvodu určení účinku žlučových defektů.

Ze 49 pacientů s jediným enzymatickým defektem, kteří byli léčeni ve studii CAC-91-10-10 a zahrnuti do analýzy bezpečnosti, jich 42 podstoupilo před léčbou i po léčbě minimálně jedno vyšetření žlučových kyselin v moči, jaterní testy a hodnocení výšky a hmotnosti. Tito pacienti byli zahrnuti do primární analýzy účinnosti.

Z 52 pacientů uvedených výše, kteří byli zahrnuti do studie CAC-91-10-10 během 17letého období studie, jich 6 zemřelo, 3 nevykazovali žádné známky léčby, 4 ukončili účast ve studii, 10 se nedostavilo k následným kontrolám a u 1 pacienta nebylo možné dohledat údaje.

Ze 41 pacientů uvedených výše, kteří byli léčeni ve studii CAC-002-01, 13 pacientů přerušilo léčbu – 8 pacientů kvůli nežádoucím účinkům, 1 pacient pro nedostatek ztrátu účinnosti, 1 pacient byl ztracen pro následné sledování a 3 pacienti odvolali souhlas.

Ve studii CAC-91-10-10 bylo analýzou účinnosti prokázáno, že léčba kyselinou cholovou významně zlepšila, tj. snížila, vylučování žlučové kyseliny moči u pacientů s defekty jednoduchých enzymů. Celková zlepšení hladiny atypických žlučových kyselin v moči byla rovněž pozorována u jednotlivých skupin defektů. U pacientů s CTX (n = 3) byla hladina žlučových kyselin v moči při zahájení léčby normální u 1 pacienta a zvýšená u 2 pacientů, zvýšená u všech pacientů v analýze nejhorších hodnot po léčbě a normální u všech 3 pacientů v hodnocení nejlepších následných hodnot. Hladina aminotransferáz v séru byla při zahájení léčby u 1 pacienta nižší než horní hranice normy (ULN) a u 2 pacientů zvýšená (≥ 2 násobek ULN), v následné analýze nejhorších hodnot zvýšená u 2 pacientů, avšak nižší než ULN u všech 3 pacientů v analýze nejlepších hodnot po ukončení léčby.

Analýza účinnosti také prokázala, že léčba kyselinou cholovou významně zlepšila hodnoty ALT a AST u pacientů stratifikovaných podle defektů jednoduchých enzymů. Co se týče primárních diagnóz, zlepšení hodnot ALT a AST byla patrná u jednotlivých skupin defektů.

Ve studii CAC-002-01 se u všech pacientů s jediným enzymatickým defektem hladina žlučových kyselin v moči a aminotransferáz v séru od zahájení léčby do dosažení nejhorší následné hodnoty nijak výrazně nezhoršila. Statisticky významné změny byly pozorovány v analýze srovnávací hodnoty od zahájení léčby do dosažení nejlepších následných hodnot u žlučových kyselin v moči, kdy došlo k podstatnému snížení výrazných, významných a mírných abnormalit i rozšíření normálního spektra. Statisticky významné zlepšení bylo pozorováno i v analýze porovnání hodnot při zahájení léčby s nejlepšími následnými hodnotami aminotransferáz v séru. Obdobného zlepšení bylo dosaženo

u výšky a hmotnosti. Střední hodnoty celkového bilirubinu zůstaly neměnné v analýze porovnání počátečních hodnot s nejhorsími následnými hodnotami a snížily se v analýze porovnání počátečních hodnot s následnými nejlepšími hodnotami.

V podskupině pacientů s CTX (n = 8) byli 3 pacienti převedeni ze studie CAC-91-10-10 a v době zahájení studie podstupovali léčbu kyselinou cholovou. Zbývajících 5 pacientů dosud žádnou léčbu nepodstoupilo. Hladina žlučových kyselin v moči byla normální u všech pacientů (100 %) v hodnocení srovnávacím počáteční hodnotu a nejhorsí následnou hodnotu a u většiny pacientů (88 %) v hodnocení srovnávacím počáteční hodnotu a nejlepší následnou hodnotu. U 1 pacienta (12 %) došlo v hodnocení nejlepší následné hodnoty k mírnému zvýšení hladiny žlučových kyselin v moči. Hladina aminotransferáz v séru byla u většiny pacientů (71–100 %) nižší než ULN při zahájení léčby, u většiny pacientů (86 %) v hodnocení nejhorsí následné hodnoty a u všech pacientů (100 %) v hodnocení nejlepší následné hodnoty.

Pediatrická populace

Hlášené klinické zkušenosti pocházejí z populace pacientů s poruchami syntézy primárních žlučových kyselin, jež zahrnuje hlavně kojence ve věku od jednoho měsíce, děti a dospívající.

Další informace

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“, což znamená, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován a z etických důvodů nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce a farmakologické účinky žlučových kyselin, jako například kyseliny cholové, jsou omezeny zejména na enterohepatální cirkulaci, která zahrnuje střeva, portální žílu, játra a žlučové cesty.

Perorálně podaná kyselina cholová je absorbována pasivní difuzí v celém gastrointestinálním traktu. Po absorpci vstupuje exogenní kyselina cholová do poolu žlučových kyselin v těle a prochází několika cykly enterohepatální cirkulace. Kyselina cholová přechází do jater v portální krvi, kde se slabě váže na albumin. V játrech je kyselina cholová oddělena z portální krve několika mechanismy, včetně pasivní difuze a transportérů. V játrech je kyselina cholová amidována v druhově specifických částech s glycinem a/nebo taurinem na hydrofilnější, konjugovanou formu. Konjugovaná kyselina cholová se vylučuje do žluči a přechází do tenkého střeva, kde plní společně s ostatními složkami žluči svoji hlavní trávicí funkci. Konjugovaná kyselina cholová je absorbována v ileu pomocí transportérů, vrací se zpět do jater a vstupuje do dalšího cyklu enterohepatální cirkulace.

Veškerá konjugovaná kyselina cholová, která se absorbuje v ileu, přechází do tlustého střeva, kde se podrobují bakteriálnímu metabolismu, především dekonjugaci a 7-dehydroxylaci. Dekonjugovaná kyselina cholová a deoxycholová kyselina, produkt 7-dehydroxylázy, jsou pasivně absorbovány v tlustém střevu a přeneseny zpět do jater v portální krvi, kde probíhá opětovná konjugace. Tak zůstane zachována převážná většina poolu žlučových kyselin a během jedení projde několikrát cyklem. Veškerá neabsorbovaná kyselina cholová se vylučuje stolicí, a to buď v nezměněné formě, nebo po dehydroxylaci cestou bakteriálního metabolismu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly provedeny žádné formální předklinické studie bezpečnosti, nicméně údaje v literatuře neodhalují žádné zvláštní riziko pro člověka na základě farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity.

Existuje několik studií, které prokázaly, že kyselina cholová podávaná perorálně po dobu 26 týdnů v dávkách významně vyšších, než je terapeutická dávka, byla dobře snášena u zvířat, u kterých nebyly zaznamenány žádné případy úmrtí, žádný účinek na tělesnou hmotnost nebo konzumaci potravy a žádný průkaz významných makroskopických nebo mikroskopických nálezů na játrech. Ve studiích s opakovaným podáváním zahrnovaly často hlášené účinky kyseliny cholové sníženou tělesnou hmotnost, průjem a poškození jater se zvýšenými transaminázami, i když bývají spojovány s farmakologickými účinky metabolismu žlučových kyselin. Zvýšená hmotnost jater a žlučové konkrementy byly zaznamenány ve studiích s opakovaným podáváním, ve kterých byla kyselina cholová podávána souběžně s cholesterolem.

U potkanů se po 30 dnech užívání kyseliny cholové v přibližně 4násobné terapeutické dávce projevil mírně zvýšený krevní tlak se zvýšenou vazokonstrikcí v reakci na noradrenalin společně se sníženými hladinami aldosteronu a zvýšeným kortikosteronem, žádné nežádoucí klinické známky však nebyly pozorovány.

Kyselina cholová není mutagenní, avšak při souběžném podávání kyseliny cholové a známých karcinogenů se prokázala zvýšená tvorba nádorů ve srovnání se samotným karcinogenem. Proto byla kyselina cholová identifikována jako nádorový promotor, který působí prostřednictvím hyperproliferace kolorektální výstelky za přítomnosti sekundárních žlučových kyselin.

Při intravenózním podání jedné dávky kyseliny cholové březím bahnicím v pozdějším období gestace byla prokázána systémová expozice kyseliny cholové u plodu bez jakéhokoliv jiného účinku na samici nebo plody, než jakým je zvýšený počet předčasných porodů. Relevance údajů o zvířatech vzhledem k bezpečnosti léčby kyselinou cholovou je nejistá z důvodu známé vysoké variability homeostázy žlučových kyselin mezi zvířaty. Biliární žlučové alkoholy a žlučové kyseliny vykazují značnou strukturální diverzitu mezi živočišnými druhy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza
Magnesium-stearát

Obal 50mg tobolky

Želatina
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)

Inkoust pro potisk

Šelak (E 904)
Propylenglykol (E1520)
Koncentrovaný roztok amoniaku (E527)
Hydroxid draselný (E525)
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Léčivý přípravek musí být spotřebován do 3 měsíců po prvním otevření lahvičky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá 185ml HDPE lahvička s pečetícím uzávěrem a 38mm, bílým, dětským bezpečnostním uzávěrem, který tvoří HDPE vroubkovaný šroubovací uzávěr a pečetící vložka (lepenka, vosk a hliníková fólie).
Velikost balení: 90 tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Použití u pediatrické populace

U kojenců a dětí, které nedokáží tobolky spolknout, lze tobolky opatrně otevřít a jejich obsah přidat do jídla. U malých kojenců lze obsah přidat do dětské výživy, odsátého mateřského mléka nebo ovocného pyré a u kojenců a dětí mladších 6 let smíchat s měkkou stravou, například bramborovou kaší nebo jablečným pyré. Směs je třeba podat bezprostředně po přípravě. Účelem smísení obsahu tobolky je zastření případné nepříjemné chuti po otevření tobolek. Žádné údaje o slučitelnosti nebo chutnosti však nejsou k dispozici. Obsah tobolky si v mléce nebo jídle zachová formu malých granulí.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street
Dublin 2, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/13/895/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE

20. listopadu 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

<{DD. měsíc RRRR}>

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

▼ 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

Kolbam 250 mg tvrdé tobolky.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje acidum cholicum 250 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

250mg tobolka: Tobolka velikosti 0 s bílým víčkem (černý potisk "ASK002") a tělem (černý potisk "250mg"). Tobolky obsahují bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Kolbam je indikován k léčbě vrozených poruch syntézy primárních žlučových kyselin v důsledku deficitu sterol 27-hydroxylázy (projevujícího se jako cerebrotendinózní xantomatóza, CTX), deficitu 2- (nebo α -) methylacyl-CoA racemázy (AMACR) či deficitu cholesterol 7 α -hydroxylázy (CYP7A1) 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 lékaři, včetně pediatrů, kteří mají zkušenosti s léčbou příslušných deficitů.

Dávkování

Doporučená denní dávka kyseliny cholové při léčbě vrozených poruch syntézy primárních žlučových kyselin je 10–15 mg/kg, podávaných buď v jedné denní dávce, nebo v rozdělených dávkách, jak u dospělých, tak u pediatrických pacientů. Dávku je třeba následně titrovat, aby se dosáhlo požadovaného účinku. Denní dávka nemá přesáhnout 15 mg/kg.

Není-li vypočtená dávka násobkem 50, má se vybrat nejbližší dávka pod maximem 15 mg/kg/den za předpokladu, že bude tato dávka dostačující k potlačení žlučových kyselin v moči. V opačném případě je třeba vybrat další, vyšší dávku.

Pacienty je třeba sledovat v průběhu prvního roku každé 3 měsíce, v dalších třech letech každý šestý měsíc -a poté jednou ročně. V případě přetrvávající nedostatečné odpovědi na monoterapii kyselinou cholovou je třeba zvážit další možnosti léčby (viz bod 4.4).

V průběhu zahajování léčby a úpravy dávky je třeba důkladně sledovat hladiny žlučových kyselin v séru a v moči za použití vhodné analytické techniky. Je třeba zjistit koncentraci následně

syntetizovaných abnormálních metabolitů žlučových kyselin. Je třeba zvolit nejnižší dávku kyseliny cholové, která účinně snižuje metabolity žlučových kyselin na hodnotu co nejbližší nule.

Při zahajování léčby přípravkem Kolbam je třeba stejným způsobem pečlivě sledovat i pacienty, kteří byli dříve léčeni jinými žlučovými kyselinami nebo jinými přípravky s kyselinou cholovou. Dávku je třeba patřičně upravit, jak je uvedeno výše.

Rovněž je třeba sledovat jaterní parametry. Současné zvýšení sérové gamaglutamyltransferázy (GGT), alaninaminotransferázy (ALT) a/nebo sérových žlučových kyselin nad normální hodnoty může být známkou předávkování. Byla zaznamenána přechodná zvýšení aminotransferáz na začátku léčby kyselinou cholovou, která nejsou důvodem ke snížení dávky, jestliže GGT není zvýšená a jestliže hladiny žlučových kyselin v séru klesají nebo jsou v normálním rozmezí.

Po zahájení léčby je třeba minimálně jednou ročně vyšetřit žlučové kyseliny v séru a v moči (za použití vhodné analytické techniky) a jaterní parametry a dávku adekvátně upravit. Další nebo častější vyšetření je třeba provádět při sledování léčby v období rychlého růstu, souběžně probíhajícího onemocnění a v těhotenství (viz bod 4.6).

Zvláštní populace

Pacienti s familiární hypertriglyceridemií

Očekává se, že pacienti s nově diagnostikovanou familiární hypertriglyceridemií nebo s rodinnou anamnézou familiární hypertriglyceridemie kyselinu cholovou ve střevech nedostatečně vstřebávají. Dávku kyseliny cholové pro pacienty s familiární hypertriglyceridemií je třeba stanovit a upravit dle potřeby. Na potlačení žlučových kyselin v moči může být zapotřebí zvýšená dávka (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kyseliny cholové u novorozenců ve věku do jednoho měsíce nebyla dosud stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti (nad 65 let)

Bezpečnost a účinnost kyseliny cholové u starších pacientů nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Porucha funkce ledvin

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se použití přípravku u pacientů s poruchami funkce ledvin. Tyto pacienty je však třeba pečlivě sledovat a dávku kyseliny cholové titrovat individuálně.

Porucha funkce jater

Většina pacientů s vrozenými poruchami metabolismu žlučových kyselin trpěla v okamžiku stanovení diagnózy určitým stupněm poruchy funkce jater; během léčby došlo u většiny pacientů ke zmírnění poruchy funkce jater nebo k jejímu vymizení. Dávku kyseliny cholové je třeba upravit individuálně.

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se léčby kyselinou cholovou u pacientů s vrozenými poruchami metabolismu žlučových kyselin a poruchami funkce jater nesouvisejícími s jejich primárním onemocněním. Nelze učinit žádná doporučení ohledně úpravy dávkování z důvodu absence klinických zkušeností u těchto pacientů. Pacienti s poruchami funkce jater nesouvisejícími s jejich primárním onemocněním, kteří jsou léčeni kyselinou cholovou, je třeba důkladně sledovat.

Způsob podání

Doporučuje se podávat kyselinu cholovou s jídlem (viz bod 4.5) každý den v přibližně stejnou dobu, ráno a/nebo večer. Tobolky je třeba polykat celé a zapít je vodou.

Pro kojence a děti, které nedokáží tobolky spolknout, je možné tobolky otevřít a jejich obsah přidat do dětské výživy nebo šťávy. Další informace naleznete v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

Současné užívání s fenobarbitalem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčbu kyselinou cholovou je třeba ukončit, pokud se v případě abnormální hepatocelulární funkce, která byla vyhodnocena na základě protrombinového času, během 3 měsíců po zahájení léčby kyselinou cholovou hepatocelulární funkce nezlepší. Mělo by být pozorováno současné snížení celkových žlučových kyselin v moči.

Objeví-li se jasné známky závažného jaterního poškození, léčbu je třeba ukončit dříve.

Familiární hypertriglyceridemie

Pacienti s nově diagnostikovanou familiární hypertriglyceridemií nebo s rodinnou anamnézou familiární hypertriglyceridemie mohou kyselinu cholovou ve střevech nedostatečně vstřebávat. Dávku kyseliny cholové je třeba u pacientů s familiární hypertriglyceridemií stanovit a upravit dle potřeby (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s kyselinou cholovou a se souběžně podávanými léčivými přípravky nebo potravinami.

Bylo prokázáno, že fenobarbital zvětšuje velikost poolu a obrát kyseliny cholové, a má tedy antagonistický účinek na požadované působení kyseliny cholové u pacientů. Použití fenobarbitalu u pacientů léčených kyselinou cholovou je tudíž kontraindikováno (viz bod 4.3).

Lékové interakce s kyselinou cholovou se týkají především léčivých přípravků, které dokáží narušit enterohepatální cirkulaci žlučových kyselin, jakými jsou například sekvestranty (cholestyramin, kolestipol nebo kolesevelam). Bylo prokázáno, že antacida na bázi hliníku absorbují žlučové kyseliny *in vitro* a lze předpokládat, že snižují hladiny kyseliny cholové stejným způsobem jako sekvestranty žlučových kyselin. Bude-li nutné použití přípravku obsahujícího jednu z těchto látek, musí být takový přípravek podán v odstupu nejméně 5 hodin od dávky kyseliny cholové.

Cyklosporin ovlivňuje farmakokinetiku kyseliny cholové tím, že inhibuje jaterní vychytávání a hepatobiliární sekreci žlučových kyselin, a inhibiční cholesterol 7 α -hydroxylázy ovlivňuje rovněž její farmakodynamiku. Je třeba se vyhnout souběžnému podávání. Pokud je podávání cyklosporinu považováno za nezbytné, je třeba pečlivě sledovat hladiny žlučových kyselin v séru a v moči a dávku kyseliny cholové adekvátně upravit.

Estrogeny, perorální antikoncepce a klofibrát (a případně další hypolipidemické látky) zvyšují sekreci cholesterolu v játrech a přispívají k tvorbě cholesterolových žlučových kamenů, a mohou tedy působit proti účinkům kyseliny cholové. Jakékoliv léčivé přípravky, které se mohou podílet na polékové cholestáze v důsledku inhibice transportérů, by mohly při souběžném podávání snížit účinnost léčby kyselinou cholovou. V těchto případech je třeba důkladně sledovat hladiny kyseliny cholové v séru/žluči a dávku upravovat dle potřeby.

Vliv potravy na biologickou dostupnost kyseliny cholové nebyl hodnocen. Existuje teoretická možnost, že podání s jídlem může zvýšit biologickou dostupnost kyseliny cholové a zlepšit snášenlivost. Doporučuje se podávání kyseliny cholové s jídlem (viz bod 4.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o bezpečnosti podávání kyseliny cholové těhotným ženám jsou omezené. U žen užívajících kyselinu cholovou byla hlášena těhotenství s normálními výsledky. Omezené údaje ze studií na zvířatech nenaznačují přímou reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání kyseliny cholové v těhotenství lze zvážit, pokud se lékař domnívá, že přínosy pro pacienta převažují nad možnými riziky.

Kojení

Informace o vylučování kyseliny cholové a jejích metabolitů do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné. Dostupné údaje u zvířat prokázaly vylučování kyseliny cholové do mléka (viz bod 5.3). Při terapeutických dávkách je systémová expozice kyseliny cholové u kojící matky zanedbatelná, a proto se žádné účinky na kojeného novorozence neočekávají (viz bod 5.2). Kyselinu cholovou lze podávat v těhotenství, pokud se lékař domnívá, že přínosy pro pacienta převažují nad možnými riziky.

Fertilita

Údaje o účincích kyseliny cholové na fertilitu nejsou k dispozici. Při terapeutických dávkách se neočekává žádný účinek na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící vliv na způsobilost k řízení vozidel či k obsluze strojů nebyly provedeny. Kyselina cholová nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky u pacientů (jak dospělých, tak dětí) užívajících kyselinu cholovou jsou zpravidla mírné až středně závažné; hlavní zaznamenané nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce níže. Nežádoucí účinky byly přechodné a zpravidla nenařušovaly léčbu.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky u pacientů (jak dospělých, tak dětí) užívajících kyselinu cholovou jsou dle údajů získaných z klinických studií zpravidla mírné až středně závažné a jsou uvedeny v následující tabulce. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů s použitím následující klasifikace: 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 ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V následující tabulce jsou rovněž uvedeny nežádoucí účinky zaznamenané v literatuře s neznámou frekvencí.

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Preferovaný termín	Četnost
<i>Poruchy nervového systému</i>	Mírná periferní neuropatie	Časté
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Průjem Mírná nauzea Mírný reflux Středně závažný průjem Refluxní ezofagitida	Časté Časté Časté Časté Časté
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Žloutenka Zvýšené sérové aminotransferázy Žlučové konkrementy	Časté Není známo Není známo
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Kožní léze Pruritus	Časté Není známo
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Malátnost	Časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucími účinky zaznamenanými v literatuře jsou pruritus a zvýšené hodnoty sérových aminotransferázy u jednoho nebo dvou dětí léčených vysokými dávkami kyseliny cholové; avšak tyto nežádoucí účinky vymizely se snížením dávky. U nadměrně vysokých dávek kyseliny cholové byl navíc pozorován průjem.

Po dlouhodobé léčbě byl hlášen výskyt žlučových konkrementů.

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

Byly hlášeny epizody symptomatického předávkování (nebo režimu nadměrně vysokých dávek), včetně náhodného předávkování. Klinické projevy byly omezeny na pruritus a průjem. Laboratorní testy prokázaly zvýšení sérových gamaglutamyltransferázových (GGT) transamináz a sérových koncentrací žlučových kyselin. Snížení dávky vedlo k vymizení klinických známek a úpravě abnormálních laboratorních hodnot.

V případě předávkování je třeba pacienta sledovat a poskytnout symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii onemocnění jater a žlučových cest, přípravky obsahující žlučové kyseliny, ATC kód: A05AA03

Mechanismus účinku

Po podání kyseliny cholové dochází k down-regulaci syntézy žlučových kyselin a výraznému snížení nebo téměř úplnému vymizení abnormálních žlučových kyselin. Souběžně s vymizením atypických metabolitů žlučových kyselin dochází k odpovídající redukcí a normalizaci jaterních enzymů v séru.

Léčba perorálně podávanou kyselinou cholovou stimuluje odtok a sekreci žluči, inhibuje produkci a akumulaci hepatotoxických a cholestatických prekurzorů žlučových kyselin a usnadňuje absorpci tuků bez toxických nežádoucích účinků při terapeutických dávkách.

Farmakodynamické účinky

Vrozené poruchy syntézy primárních žlučových kyselin zahrnují kongenitální defekty hlavních enzymů odpovídajících za katalyzaci hlavních reakcí při syntéze cholových a chenodeoxycholových kyselin. Několik defektů enzymů je popsáno v literatuře. Některé hlavní defekty zahrnují zejména:

- deficit sterol 27-hydroxylázy (projevující se jako CTX),
- deficit AMACR,
- deficit CYP7A1.

Léčba exogenní kyselinou cholovou spočívá v nahrazení fyziologické žlučové kyseliny u pacientů s vrozenými poruchami syntézy žlučových kyselin. Kyselina cholová je jednou z primárních žlučových kyselin u člověka, na které závisí životně důležité fyziologické funkce. Účelem substituce chybějící kyseliny cholové je obnova základních funkcí této žlučové kyseliny, které zahrnují transport lipidů ve formě směsných micel, aktivaci kolipázy a trávení a absorpce tuků, absorpci vitaminů rozpustných v tucích a indukci odtoku žluče, čímž zabraňuje rozvoji cholestázy.

Farmakodynamickým účinkem kyseliny cholové je zpětnovazebná inhibice syntézy toxických, částečně biosyntetických produktů kyseliny žlučové, které vznikají v důsledku blokad normální syntetické cesty žlučových kyselin. Kyselina cholová zajišťuje down-regulaci biosyntézy žlučových kyselin cestou aktivace receptoru FXR (farnesoid X receptor), který potlačuje transkripci genu CYP7A1 kódujícího cholesterol 7 α -hydroxylázu, jež je enzymem omezujícím rychlost syntézy žlučových kyselin. U všech deficitů primární kyseliny žlučové způsobených enzymatickými defekty v biosyntetické cestě vede absence primárních žlučových kyselin k cholestáze a neregulované akumulaci prekurzorů toxických žlučových kyselin. Odůvodněním léčby kyselinou cholovou je zlepšení odtoku žluči a absorpce tuků a obnovení fyziologické zpětnovazebné inhibice syntézy žlučových kyselin při snížení tvorby prekurzorů toxických žlučových kyselin.

Klinická účinnost a bezpečnost

Od roku 1992 do roku 2009 byla prováděna studie CAC-91-10-10 (Výzkum patogeneze jaterního onemocnění u pacientů s vrozenými poruchami metabolismu žlučových kyselin) za účelem zhodnocení terapeutické účinnosti a bezpečnosti kyseliny cholové v léčbě pacientů s identifikovanými vrozenými poruchami metabolismu žlučových kyselin. Jednalo se o otevřenou, jednoramennou a nerandomizovanou studii. Klinického hodnocení se zúčastnilo celkem 85 pacientů. U 52 z těchto 85 pacientů se projevil poruchy v syntéze primárních žlučových kyselin včetně následujících 3 jednoduchých enzymů:

- deficit sterol 27-hydroxylázy (projevující se jako CTX, n = 5),
- deficit AMACR (n = 1),
- deficit CYP7A1 (n = 1).

Celkem 79 pacientů bylo léčeno kyselinou cholovou, z nichž 49 trpělo primárním enzymatickým defektem.

Studie CAC-002-01 (otevřená, nerandomizovaná pokračovací studie s jedním pracovištěm, hodnotící léčbu tobolkami kyseliny cholové u subjektů s vrozenými poruchami syntézy žlučových kyselin) byla pokračováním studie CAC-91-10-10 a byla zahájena 1. ledna 2010. Studie byla dokončena 31. července 2016. Jednalo se o otevřenou, jednoramennou, nerandomizovanou studii, do níž byli zařazeni vhodní pacienti, kteří byli dříve léčeni kyselinou cholovou ve studii CAC-91-10-10 a CAC-001-01, a nově diagnostikované subjekty. Byla hodnocena terapeutická účinnost a bezpečnost léčby kyselinou cholovou u pacientů s vrozenými poruchami metabolismu žlučových kyselin. Klinického hodnocení se zúčastnilo celkem 53 pacientů, kteří užívali minimálně jednu dávku kyseliny cholové; 22 (42 %) pacientů dosud nepodstoupilo léčbu, tzn. že první dávka kyseliny cholové jim byla podána během studie CAC-002-01. Čtyřicet jeden (77 %) z těchto 53 léčených pacientů měl poruchy

v syntéze primárních žlučových kyselin včetně deficitu sterol 27-hydroxylázy (projevujícího se jako CTX, n = 8) a deficitu AMACR (n = 1).

Ve všech studiích byla podávána dávka 10–15 mg/kg/den.

Účinnost byla prokázána dvěma způsoby:

- (a) léčba kyselinou cholovou vede ke zlepšení jaterní funkce, jak bylo prokázáno lepšími výsledky jaterních testů,
- (b) účinnost prokázána na základě dat z hmotnostní spektrometrie – ostřelování vzorku rychlými atomy (FAB-MS), která ukazují, že léčba kyselinou cholovou vedla k potlačení abnormálních žlučových kyselin v moči, které původně byly důvodem diagnózy.

Ze všech pacientů léčených ve studii CAC-91-10-10 se u 49 pacientů projevil jediný enzymatický defekt. V tomto souboru pacientů byla přibližně čtvrtina pacientů ve věku 6 měsíců a méně v době diagnózy a přibližně jedna třetina ve věku od 7 do 36 měsíců. V době zahájení léčby činil věkový průměr pacientů v této podskupině 3 roky, minimální věk byl 0 a maximální 14 let.

Ve studii CAC-002-01 byl střední věk pacientů při zahájení léčby 9,0 let a pohyboval se v rozmezí od 0,1 do 35,6 let. U postižených pacientů se často objevovaly významné komorbidity, včetně poškození centrální nervové soustavy, které nebyly léčeny z důvodu určení účinku žlučových defektů.

Ze 49 pacientů s jediným enzymatickým defektem, kteří byli léčeni ve studii CAC-91-10-10 a zahrnuti do analýzy bezpečnosti, jich 42 podstoupilo před léčbou i po léčbě minimálně jedno vyšetření žlučových kyselin v moči, jaterní testy a hodnocení výšky a hmotnosti. Tito pacienti byli zahrnuti do primární analýzy účinnosti.

Z 52 pacientů uvedených výše, kteří byli zahrnuti do studie CAC-91-10-10 během 17letého období studie, jich 6 zemřelo, 3 nevykazovali žádné známky léčby, 4 ukončili účast ve studii, 10 se nedostavilo k následným kontrolám a u 1 pacienta nebylo možné dohledat údaje.

Ze 41 pacientů uvedených výše, kteří byli léčeni ve studii CAC-002-01, 13 pacientů přerušilo léčbu – 8 pacientů kvůli nežádoucím účinkům, 1 pacient pro nedostatek/ztrátu účinnosti, 1 pacient byl ztracen pro následné sledování a 3 pacienti odvolali souhlas.

Ve studii CAC-91-10-10 bylo analýzou účinnosti prokázáno, že léčba kyselinou cholovou významně zlepšila, tj. snížila, vylučování žlučové kyseliny močí u pacientů s defekty jednoduchých enzymů. Celková zlepšení hladiny atypických žlučových kyselin v moči byla rovněž pozorována u jednotlivých skupin defektů. U pacientů s CTX (n = 3) byla hladina žlučových kyselin v moči při zahájení léčby normální u 1 pacienta a zvýšená u 2 pacientů, zvýšená u všech pacientů v analýze nejhorších hodnot po léčbě a normální u všech 3 pacientů v hodnocení nejlepších následných hodnot. Hladina aminotransferáz v séru byla při zahájení léčby u 1 pacienta nižší než horní hranice normy (ULN) a u 2 pacientů zvýšená (≥ 2 násobek ULN), v následné analýze nejhorších hodnot zvýšená u 2 pacientů, avšak nižší než ULN u všech 3 pacientů v analýze nejlepších hodnot po ukončení léčby.

Analýza účinnosti také prokázala, že léčba kyselinou cholovou významně zlepšila hodnoty ALT a AST u pacientů stratifikovaných podle defektů jednoduchých enzymů. Co se týče primárních diagnóz, zlepšení hodnot ALT a AST byla patrná u jednotlivých skupin defektů.

Ve studii CAC-002-01 se u všech pacientů s jediným enzymatickým defektem hladina žlučových kyselin v moči a aminotransferáz v séru od zahájení léčby do dosažení nejhorší následné hodnoty nijak výrazně nezhoršila. Statisticky významné změny byly pozorovány v analýze srovnávací hodnoty od zahájení léčby do dosažení nejlepších následných hodnot u žlučových kyselin v moči, kdy došlo k podstatnému snížení výrazných, významných a mírných abnormalit i rozšíření normálního spektra. Statisticky významné zlepšení bylo pozorováno i v analýze porovnání hodnot při zahájení léčby s nejlepšími následnými hodnotami aminotransferáz v séru. Obdobného zlepšení bylo dosaženo u výšky a hmotnosti. Střední hodnoty celkového bilirubinu zůstaly neměnné v analýze porovnání

počátečních hodnot s nejhorsími následnými hodnotami a snížily se v analýze porovnání počátečních hodnot s následnými nejlepšími hodnotami.

V podskupině pacientů s CTX (n = 8) byli 3 pacienti převedeni ze studie CAC-91-10-10 a v době zahájení studie podstupovali léčbu kyselinou cholovou. Zbývajících 5 pacientů dosud žádnou léčbu nepodstoupilo. Hladina žlučových kyselin v moči byla normální u všech pacientů (100 %) v hodnocení srovnávacím počáteční hodnotu a nejhorsí následnou hodnotu a u většiny pacientů (88 %) v hodnocení srovnávacím počáteční hodnotu a nejlepší následnou hodnotu. U 1 pacienta (12 %) došlo v hodnocení nejlepší následné hodnoty k mírnému zvýšení hladiny žlučových kyselin v moči. Hladina aminotransferáz v séru byla u většiny pacientů (71–100 %) nižší než ULN při zahájení léčby, u většiny pacientů (86 %) v hodnocení nejhorsí následné hodnoty a u všech pacientů (100 %) v hodnocení nejlepší následné hodnoty.

Pediatrická populace

Hlášené klinické zkušenosti pocházejí z populace pacientů s poruchami syntézy primárních žlučových kyselin, jež zahrnuje hlavně kojence ve věku od jednoho měsíce, děti a dospívající.

Další informace

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“, což znamená, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován a z etických důvodů nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce a farmakologické účinky žlučových kyselin, jako například kyseliny cholové, jsou omezeny zejména na enterohepatální cirkulaci, která zahrnuje střeva, portální žílu, játra a žlučové cesty.

Perorálně podaná kyselina cholová je absorbována pasivní difuzí v celém gastrointestinálním traktu. Po absorpci vstupuje exogenní kyselina cholová do poolu žlučových kyselin v těle a prochází několika cykly enterohepatální cirkulace. Kyselina cholová přechází do jater v portální krvi, kde se slabě váže na albumin. V játrech je kyselina cholová oddělena z portální krve několika mechanismy, včetně pasivní difuze a transportérů. V játrech je kyselina cholová amidována v druhově specifických částech s glycinem a/nebo taurinem na hydrofilnější, konjugovanou formu. Konjugovaná kyselina cholová se vylučuje do žluči a přechází do tenkého střeva, kde plní společně s ostatními složkami žluči svoji hlavní trávicí funkci. Konjugovaná kyselina cholová je absorbována v ileu pomocí transportérů, vrací se zpět do jater a vstupuje do dalšího cyklu enterohepatální cirkulace.

Veškerá konjugovaná kyselina cholová, která se absorbuje v ileu, přechází do tlustého střeva, kde se podrobuje bakteriálnímu metabolismu, především dekonjugaci a 7-dehydroxylaci. Dekonjugovaná kyselina cholová a deoxycholová kyselina, produkt 7-dehydroxylázy, jsou pasivně absorbovány v tlustém střevu a přeneseny zpět do jater v portální krvi, kde probíhá opětovná konjugace. Tak zůstane zachována převážná většina poolu žlučových kyselin a během jedení projde několikrát cyklem. Veškerá neabsorbovaná kyselina cholová se vylučuje stolicí, a to buď v nezměněné formě, nebo po dehydroxylaci cestou bakteriálního metabolismu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly provedeny žádné formální předklinické studie bezpečnosti, nicméně údaje v literatuře neodhalují žádné zvláštní riziko pro člověka na základě farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity.

Existuje několik studií, které prokázaly, že kyselina cholová podávaná perorálně po dobu 26 týdnů v dávkách významně vyšších, než je terapeutická dávka, byla dobře snášena u zvířat, u kterých nebyly

zaznamenány žádné případy úmrtí, žádný účinek na tělesnou hmotnost nebo konzumaci potravy a žádný průkaz významných makroskopických nebo mikroskopických nálezů na játrech. Ve studiích s opakovaným podáváním zahrnovaly často hlášené účinky kyseliny cholové sníženou tělesnou hmotnost, průjem a poškození jater se zvýšenými transaminázami, i když bývají spojovány s farmakologickými účinky metabolismu žlučových kyselin. Zvýšená hmotnost jater a žlučové konkrementy byly zaznamenány ve studiích s opakovaným podáváním, ve kterých byla kyselina cholová podávána souběžně s cholesterolem.

U potkanů se po 30 dnech užívání kyseliny cholové v přibližně 4násobné terapeutické dávce projevil mírně zvýšený krevní tlak se zvýšenou vazokonstrikcí v reakci na noradrenalin společně se sníženými hladinami aldosteronu a zvýšeným kortikosteronem, žádné nežádoucí klinické známky však nebyly pozorovány.

Kyselina cholová není mutagenní, avšak při souběžném podávání kyseliny cholové a známých karcinogenů se prokázala zvýšená tvorba nádorů ve srovnání se samotným karcinogenem. Proto byla kyselina cholová identifikována jako nádorový promotor, který působí prostřednictvím hyperproliferační kolorektální výstelky za přítomnosti sekundárních žlučových kyselin.

Při intravenózním podání jedné dávky kyseliny cholové březím bahnicím v pozdějším období gestace byla prokázána systémová expozice kyseliny cholové u plodu bez jakéhokoliv jiného účinku na samici nebo plody, než jakým je zvýšený počet předčasných porodů. Relevance údajů o zvířatech vzhledem k bezpečnosti léčby kyselinou cholovou je nejistá z důvodu známé vysoké variability homeostázy žlučových kyselin mezi zvířaty. Bilanární žlučové alkoholy a žlučové kyseliny vykazují značnou strukturální diverzitu mezi živočišnými druhy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza
Magnesium-stearát

Obal 250mg tobolky

Želatina
Oxid titaničitý (E171)

Inkoust pro potisk

Šelak (E 904)
Propylenglykol (E1520)
Koncentrovaný roztok amoniaku (E527)
Hydroxid draselný (E525)
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Léčivý přípravek musí být spotřebován do 3 měsíců po prvním otevření lahvičky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá 185ml HDPE lahvička s pečetícím uzávěrem a 38mm, bílým, dětským bezpečnostním uzávěrem, který tvoří HDPE vroubkovaný šroubovací uzávěr a pečetící vložka (lepenka, vosk a hliníková fólie). Velikost balení: 90 tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Použití u pediatrické populace

U kojenců a dětí, které nedokáží tobolky spolknout, lze tobolky opatrně otevřít a jejich obsah přidat do jídla. U malých kojenců lze obsah přidat do dětské výživy, odsátého mateřského mléka nebo ovocného pyré a u kojenců a dětí mladších 6 let smíchat s měkkou stravou, například bramborovou kaší nebo jablečným pyré. Směs je třeba podat bezprostředně po přípravě. Účelem smísení obsahu tobolky je zastření případné nepříjemné chuti po otevření tobolek. Žádné údaje o slučitelnosti nebo chutnosti však nejsou k dispozici. Obsah tobolky si v mléce nebo jídle zachová formu malých granulí.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street
Dublin 2, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/13/895/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE

20. listopadu 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

<{DD. měsíc RRRR}>

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 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 PORÉGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francie

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

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace. Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném 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 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).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku na trh v jednotlivých členských státech si držitel rozhodnutí o registraci odsouhlasí konečné znění vzdělávacích materiálů s příslušným orgánem daného členského státu. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že při zavádění přípravku na trh budou všichni lékaři, u nichž se předpokládá, že budou přípravek předepisovat, informováni o správném a bezpečném používání tohoto přípravku.

Vzdělávací materiály pro lékaře by měly obsahovat tyto základní informace:

- souhrn údajů o přípravku,
- informace o:
 - výpočtu správné dávky a nutnosti sdělit pečujícím osobám pokyny, jak přípravek správně podávat,
 - příznacích a známkách předávkování a jejich zvládnutí.

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

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

Popis	Termín
Sledovat dlouhodobou bezpečnost a účinnost u pacientů léčených přípravkem Kolbam pomocí registru pacientů, který je podrobně popsán v plánu řízení rizik. Tento registr bude sledovat shromažďované údaje o účinnosti a bezpečnosti v léčbě vrozených poruch syntézy primárních žlučových kyselin u kojenců, dětí, dospívajících a dospělých v důsledku deficitu sterol 27-hydroxylázy (který se projevuje jako cerebrotendinózní xantomatóza, CTX), 2- (nebo α -) methylacyl-CoA-racemázy (AMACR) a cholesterol 7 α -hydroxylázy (CYP7A1). Hlášení o pokroku v doplňování pacientů do registru budou předkládána se zprávami PSUR a výročními hodnoceními. Pokrok a výsledky registru budou základem výročního hodnocení poměru přínosů a rizik přípravku Kolbam.	- PSUR - výroční hodnocení

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kolbam 50 mg tvrdé tobolky
acidum cholicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje acidum cholicum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka.
90 tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Nekousejte.
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

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Spotřebujte do 3 měsíců od otevření.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek vraťte svému lékárníkovi k likvidaci.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street
Dublin 2, Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/895/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Kolbam 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kolbam 50 mg tvrdé tobolky
acidum cholicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje acidum cholicum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka.
90 tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Nekousejte.
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

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Spotřebujte do 3 měsíců od otevření.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek vraťte svému lékárníkovi k likvidaci.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street
Dublin 2, Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/895/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

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

Kolbam 250 mg tvrdé tobolky
acidum cholicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje acidum cholicum 250 mg.

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

Tvrdá tobolka.
90 tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Nekousejte.
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****9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Spotřebujte do 3 měsíců od otevření.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek vraťte svému lékárníkovi k likvidaci.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street
Dublin 2, Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/895/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Kolbam 250 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kolbam 250 mg tvrdé tobolky
acidum cholicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje acidum cholicum 250 mg.

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

Tvrdá tobolka.
90 tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Nekousejte.
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

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Spotřebujte do 3 měsíců od otevření.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek vraťte svému lékárníkovi k likvidaci.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street
Dublin 2, Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/895/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Kolbam 50 mg tvrdé tobolky
Kolbam 250 mg tvrdé tobolky
acidum cholicum

▼ 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, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- 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, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. 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 Kolbam a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Kolbam užívat
3. Jak se přípravek Kolbam užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Kolbam uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Kolbam a k čemu se používá

Přípravek Kolbam obsahuje látku, která se označuje jako kyselina cholová.

Kyselina cholová v těle vzniká přirozenou cestou v játrech a je součástí žluči, což je tekutina, která napomáhá trávení a vstřebávání tuků a vitaminů z krve. Kyselina cholová rovněž podporuje normální růst dětí. Pacienti s určitými typy onemocnění, známými jako vrozené poruchy syntézy žlučových kyselin, nedokáží vytvářet kyselinu cholovou a žluč normálně, což vede k produkci a hromadění abnormálních látek, které jsou pro játra potenciálně škodlivé.

Přípravek Kolbam se používá k léčbě těchto „vrozených poruch syntézy žlučových kyselin“. Nahrazením chybějící kyseliny cholové dochází ke stimulaci produkce normální žluči a prevenci hromadění abnormálních látek v játrech. U dětí v růstu přispívá léčba kyselinou cholovou normálnímu vývoji jater a žlučových cest.

Přípravek Kolbam lze používat od jednoho měsíce věku. Pacienti postižení tímto onemocněním budou potřebovat léčbu po zbytek života.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK KOLBAM UŽÍVAT

Neužívejte přípravek Kolbam

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

- jestliže užíváte fenobarbital (léčivo používané k léčbě epilepsie). Viz část „Další léčivé přípravky a přípravek Kolbam“.

Upozornění a opatření

V průběhu léčby bude Váš lékař v různé době provádět různá vyšetření krve a moči, aby zjistil, jak Vaše tělo zpracovává tento lék, a aby mohl lépe stanovit potřebnou dávku. Častější vyšetření budou nutná, pokud rychle rostete, jste nemocný(á) nebo jste těhotná.

Jestliže trpíte tak zvanou familiární hypertriglyceridemií, může být nutné, aby Vám lékař zvýšil dávku kyseliny cholové.

Váš lékař Vás bude informovat, jestliže bude z jakéhokoli důvodu nutné léčbu kyselinou cholovou ukončit.

Děti

Bezpečnost a účinnost kyseliny cholové u dětí ve věku do jednoho měsíce nebyla hodnocena.

Starší osoby

Bezpečnost a účinnost kyseliny cholové u osob ve věku nad 65 let nebyla hodnocena.

Další léčivé přípravky a přípravek Kolbam

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

Fenobarbital ruší působení kyseliny cholové. Neužívejte žádný fenobarbital během léčby kyselinou cholovou. Viz výše, část „Neužívejte přípravek Kolbam“.

Cyklosporin může ovlivňovat hladiny kyseliny cholové. Jestliže Váš lékař považuje za nutné, abyste dále užíval(a) cyklosporin, bude pečlivě sledovat hladiny žlučových kyselin v krvi a v moči a případně upraví dávku kyseliny cholové.

Přípravky snižující hladiny cholesterolu v krvi, jako jsou cholestyramin, kolestipol nebo kolesevelam, a určitá antacida obsahující hliník (např. přípravky k úlevě při poruchách trávení) mohou ovlivnit vstřebávání kyseliny cholové. Váš lékař Vám doporučí, abyste kyselinu cholovou užíval(a) nejméně 5 hodin před nebo po užití jiného léku.

Mezi léky, které mohou ovlivnit způsob, jakým přípravek Kolbam působí, patří:

- estrogen,
- perorální antikoncepce,
- přípravky snižující hladinu tuků, jako je klofibrát.

Tyto léky zvyšují produkci cholesterolu v játrech, což v důsledku zabraňuje správnému působení kyseliny cholové.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Podávání kyseliny cholové v těhotenství lze zvážit, pokud se Váš lékař domnívá, že přínosy převažují nad možnými riziky. Požádejte o radu svého lékaře.

V kojení svého dítěte můžete pokračovat i během léčby kyselinou cholovou, neboť její hladiny v mateřském mléce jsou považovány za příliš nízké, aby mohly být škodlivé pro Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se žádný účinek tohoto přípravku na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK KOLBAM UŽÍVÁ

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

Doporučená dávka přípravku je založena na Vaší tělesné hmotnosti (10–15 mg na kg), užívá se jako jedna dávka jednou denně nebo rozdělená do dvou dílčích dávek, jedna ráno a jedna večer. Váš lékař Vám sdělí, kolik tobolek musíte užívat a kdy je máte užívat.

Doporučuje se užívat tablety s jídlem, jelikož to může přispět k vyšší účinnosti kyseliny cholové a rovněž ke snížení pravděpodobnosti průjmu.

Použití u dětí

U kojenců a dětí, které nedokáží tablety spolknout, tabletu otevřete opatrným otáčením a její obsah přidejte do dětské výživy, odsátého mateřského mléka nebo ovocného pyré ve vhodné čisté nádobě. Směs je třeba podat bezprostředně po přípravě.

Smísení obsahu tablety s jídlem by mělo zastřít případnou nepříjemnou chuť léku. Obsah tablety si v mléce nebo jídle zachová formu malých granulí.

Je důležité kojenci nebo malému dítěti, kterému nelze podávat tablety vcelku, podat celý obsah tablety. Pokuste se zajistit, aby v případě výplivnutí nebo odmítnutí jakékoli dávky, byla tato dávka podána znovu.

Použití u dospělých

Polkněte každou tabletu vcelku s vodou buď bezprostředně před jídlem, nebo bezprostředně po jídle. Tablety nekousejte. Neužívejte více tobolek, než Vám doporučil lékař.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Kolbam, než jste měl(a)

Kyselina cholová pravděpodobně nezpůsobí závažné nežádoucí účinky, ale měl(a) byste se poradit se svým lékařem, jestliže Vy nebo Vaše dítě užijete více tobolek, než bylo předepsáno.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Kolbam

Užijte další dávku, jakmile si vzpomenete, pokud do následující dávky je delší než 12 hodin. Nikdy nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Kolbam

Tento přípravek je určen k dlouhodobému používání. Jestliže jej přestanete užívat, mohou se Vám v játrech opět nahromadit abnormální látky, které mohou dosáhnout stejných hladin jako před zahájením léčby a potenciálně mohou způsobit poškození jater.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání 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.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- pálení žáhy (proniknutí obsahu žaludku do jícnu)
- průjem
- pacient se necítí dobře (malátnost)
- žloutnutí kůže (žloutenka)
- kožní léze
- pocit na zvracení (mírná nauzea)
- pocit brnění (mírná periferní neuropatie- poškození periferních nervů)

Četnost nežádoucích účinků není známa (z dostupných údajů nelze určit):

- zvýšené jaterní enzymy (sérové aminotransferázy)
- žlučové kameny
- mírné svědění (pruritus)

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 KOLBAM UCHOVÁVAT

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici nebo štítku lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Spotřebujte do 3 měsíců od otevření.

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 přípravek Kolbam obsahuje

- Léčivou látkou je acidum cholicum.
Kolbam 50 mg: Jedna tobolka obsahuje acidum cholicum 50 mg.
Kolbam 250 mg: Jedna tobolka obsahuje acidum cholicum 250 mg.

- Dalšími složkami jsou:

Obsah tobolky:

- silicifikovaná mikrokrystalická celulóza
- magnesium-stearát

Obal tobolky:

- želatina
- oxid titaničitý (E171)

Přípravek Kolbam 50 mg dále obsahuje červený oxid titaničitý (E172).

Inkoust pro potisk

- Šelak (E 904)
- Propylenglykol (E1520)
- Koncentrovaný roztok amoniaku (E527)
- Hydroxid draselný (E525)
- Černý oxid železitý (E172)

Jak přípravek Kolbam vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Kolbam se prodává ve formě tvrdých tobolek. Každá tobolka obsahuje bílý prášek. Tobolky o obsahu 50mg tobolky jsou oranžové (černý otisk "ASK001" a "50 mg"). Tobolka o obsahu 250mg tobolky jsou bílé (černý otisk "ASK002" a "250mg"). Balení obsahuje 90 tobolek.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Retrophin Europe Limited
Palmerston House
Fenian Street
Dublin 2, Irsko
info@retrophin.com

Výrobce

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována DD. měsíc RRRR.

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

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

Léčivý přípravek již není registrován