

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kolbam 50 mg σκληρά καψάκια.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg χολικού οξέος.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Καψάκιο των 50 mg: Καψάκιο μεγέθους 2 με κάλυμμα και σώμα πορτοκαλί χρώματος (Μαύρο αποτύπωμα "ASK001" και μαύρο αποτύπωμα "50 mg"). Τα καψάκια περιέχουν λευκή σκόνη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Kolbam ενδείκνυται για τη θεραπεία ενδογενών διαταραχών της πρωτογενούς σύνθεσης χολικών οξέων που οφείλεται σε έλλειψη της 27-υδροξυλάσης στερολών (εκδηλώνεται ως εγκεφαλοτενοντώδης ξανθωμάτωση, CTX), σε έλλειψη της 2- (ή άλφα-) μεθυλακυλοσυνένζυμο Α ρακεμάσης (AMACR) ή σε έλλειψη της 7α-υδροξυλάσης της χοληστερόλης (CYP7A1) σε βρέφη, παιδιά και εφήβους ηλικίας από ενός μηνός έως 18 ετών και σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται από γιατρούς, καθώς και από παιδίατρους, έμπειρους στην αντιμετώπιση των συγκεκριμένων ελλείψεων.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία χολικού οξέος στη θεραπεία ενδογενών διαταραχών της πρωτογενούς σύνθεσης χολικών οξέων είναι 10-15 mg/kg ημερησίως, είτε ως εφάπαξ ημερήσια δόση ή ως διαιρεμένες δόσεις, τόσο για τους ενήλικες όσο και για τους παιδιατρικούς ασθενείς. Για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος συνιστάται επακόλουθη τιτλοποίηση της δοσολογίας, με μέγιστη επιτρεπόμενη δόση τα 15 mg/kg/ημερησίως.

Σε περιπτώσεις στις οποίες η υπολογισθείσα δόση δεν αντιστοιχεί σε πολλαπλάσιο του 50, πρέπει να επιλέγεται η πλησιέστερη σε αυτήν δόση που δεν υπερβαίνει τη μέγιστη δόση των 15 mg/kg/ημερησίως, υπό την προϋπόθεση ότι επαρκεί για την καταστολή των χολικών οξέων στα ούρα. Σε αντίθετη περίπτωση, επιλέγεται η αμέσως μεγαλύτερη δόση.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται αρχικά ανά 3 μήνες κατά το πρώτο έτος, ανά 6 μήνες κατά τα τρία επακόλουθα έτη και, στη συνέχεια, ετησίως. Σε περίπτωση εμμένουσας απουσίας

θεραπευτικής απόκρισης στη μονοθεραπεία με χολικό οξύ, πρέπει να διερευνώνται άλλες θεραπευτικές επιλογές, βλ. παράγραφο 4.4.

Κατά την έναρξη της θεραπείας και την προσαρμογή της δοσολογίας, τα επίπεδα των χολικών οξέων στον ορό και στα ούρα πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένως με τη χρήση των κατάλληλων αναλυτικών μεθόδων. Πρέπει να προσδιορίζονται οι συγκεντρώσεις των μη φυσιολογικών μεταβολιτών των χολικών οξέων που συντίθενται επακολούθως. Πρέπει να επιλέγεται η χαμηλότερη δόση χολικού οξέος η οποία μειώνει αποτελεσματικά τις τιμές των μεταβολιτών του όσο το δυνατόν πλησιέστερα στο μηδέν.

Ομοίως, κατά την έναρξη της θεραπείας με Kolbam, οι ασθενείς που έχουν λάβει κατά το παρελθόν θεραπεία με άλλα χολικά οξέα ή παρασκευάσματα χολικού οξέος πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένως. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα, όπως περιγράφεται ανωτέρω.

Πρέπει επίσης να παρακολουθούνται οι ηπατικές παράμετροι. Η συντρέχουσα αύξηση των τιμών γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (γGT), αμινοτρανσφεράσης αλανίνης (ALT) ή/και χολικών οξέων στον ορό σε επίπεδα πάνω από τα φυσιολογικά ενδέχεται να αποτελεί ένδειξη υπερδοσολογίας. Οι παροδικά αυξημένες τιμές τρανσαμινασών που έχουν παρατηρηθεί κατά την έναρξη της θεραπείας με χολικό οξύ δεν υποδεικνύουν την ανάγκη μείωσης της δόσης εάν η γGT δεν είναι αυξημένη και εάν τα επίπεδα των χολικών οξέων στον ορό παρουσιάζουν πτώση ή κυμαίνονται σε φυσιολογικές τιμές.

Μετά την περίοδο έναρξης της θεραπείας, τα χολικά οξέα στον ορό και στα ούρα (με τη χρήση των κατάλληλων αναλυτικών μεθόδων) και οι ηπατικές παράμετροι πρέπει να προσδιορίζονται σε ετήσια τουλάχιστον βάση και η δόση να προσαρμόζεται ανάλογα. Για την παρακολούθηση της θεραπείας κατά τη διάρκεια περιόδων ταχείας ανάπτυξης, συντρέχουσας νόσου και εγκυμοσύνης πρέπει να πραγματοποιούνται πρόσθετες ή συχνότερες διερευνήσεις (βλ. παράγραφο 4.6).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με οικογενή υπερτριγλυκεριδαιμία

Οι ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν ή οικογενειακό ιστορικό οικογενούς υπερτριγλυκεριδαιμίας αναμένεται να εμφανίσουν ανεπαρκή απορρόφηση του χολικού οξέος από το έντερό τους. Η δοσολογία χολικού οξέος για ασθενείς με οικογενή υπερτριγλυκεριδαιμία πρέπει να καθορίζεται και να προσαρμόζεται κατά περίπτωση. Για την καταστολή των χολικών οξέων στα ούρα ενδέχεται να απαιτείται υψηλότερη δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του χολικού οξέος σε νεογνά μικρότερα του ενός μηνός δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (άνω των 65 ετών)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του χολικού οξέος σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, για τους ασθενείς αυτούς απαιτείται στενή παρακολούθηση και εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δοσολογίας χολικού οξέος.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η πλειονότητα των ασθενών με ενδογενείς διαταραχές του μεταβολισμού των χολικών οξέων παρουσίαζαν κατά τη στιγμή της διάγνωσης κάποιο βαθμό ηπατικής δυσλειτουργίας, η οποία βελτιώθηκε ή υποχώρησε στους περισσότερους εξ αυτών μέσω της θεραπείας. Η δόση χολικού οξέος πρέπει να προσαρμόζεται εξατομικευμένα.

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη θεραπεία με χολικό οξύ σε ασθενείς με ενδογενείς διαταραχές του μεταβολισμού των χολικών οξέων οι οποίοι παρουσιάζουν ηπατική δυσλειτουργία μη σχετιζόμενη με την πρωτογενή τους ασθένεια. Ελλείπει κλινικής εμπειρίας στους συγκεκριμένους ασθενείς, δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις σχετικά με την προσαρμογή της δοσολογίας. Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μη σχετιζόμενη με την πρωτογενή τους ασθένεια πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη θεραπεία με χολικό οξύ.

Τρόπος χορήγησης

Συνιστάται η λήψη του χολικού οξέος με τροφή (βλ. παράγραφο 4.5) περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα, το πρωί ή/και το βράδυ. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό.

Σε ό,τι αφορά τα βρέφη και τα παιδιά που δεν μπορούν να καταπιούν τα καψάκια, τα καψάκια μπορούν να ανοίγονται και το περιεχόμενό τους να προστίθεται σε σκόνη γάλακτος για βρέφη ή σε χυμό. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συντρέχουσα χρήση με φαινοβαρβιτάλη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η θεραπεία με χολικό οξύ πρέπει να διακόπτεται εάν η μη φυσιολογική ηπατοκυτταρική λειτουργία, όπως μετράται βάσει του χρόνου προθρομβίνης, δεν βελτιωθεί εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας με χολικό οξύ. Η συντρέχουσα μείωση των ολικών χολικών οξέων στα ούρα πρέπει να παρακολουθείται.

Εάν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται νωρίτερα.

Οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία

Οι ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν ή οικογενειακό ιστορικό οικογενούς υπερτριγλυκεριδαιμίας ενδέχεται να εμφανίσουν ανεπαρκή απορρόφηση του χολικού οξέος από το έντερό τους. Η δοσολογία χολικού οξέος για ασθενείς με οικογενή τριγλυκεριδαιμία πρέπει να προσδιορίζεται και να προσαρμόζεται κατά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με τη συγχορήγηση χολικού οξέος και φαρμακευτικών προϊόντων ή τροφής.

Έχει καταδειχθεί ότι η φαινοβαρβιτάλη αυξάνει το μέγεθος της δεξαμενής και τον μεταβολισμό του χολικού οξέος και, ως εκ τούτου, ανταγωνίζεται τη δράση του χολικού οξέος που επιδιώκεται για τους ασθενείς. Ως εκ τούτου, η χρήση της φαινοβαρβιτάλης αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με χολικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και χολικού οξέος σχετίζονται κυρίως με φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να διακόψουν την εντεροηπατική κυκλοφορία των χολικών οξέων, όπως τους δεσμευτικούς παράγοντες χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη ή κολεσεβελάμη. Έχει καταδειχθεί ότι τα αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο απορροφούν τα χολικά οξέα *in vitro* και αναμένεται ότι μειώνουν τα επίπεδα του χολικού οξέος όπως ακριβώς οι δεσμευτικοί παράγοντες των χολικών οξέων. Σε περίπτωση που κριθεί απαραίτητη η χρήση παρασκευάσματος που περιέχει μία από τις ως άνω ουσίες, αυτό πρέπει να λαμβάνεται από τον ασθενή τουλάχιστον 5 ώρες πριν ή μετά το χολικό οξύ.

Η κυκλοσπορίνη μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική του χολικού οξέος αναστέλλοντας την πρόσληψη των χολικών οξέων από το ήπαρ και την έκκρισή τους από το ήπαρ και τη χοληδόχο κύστη, καθώς και

αναστέλλοντας μέσω της φαρμακοδυναμικής της την 7α-υδροξυλάση της χοληστερόλης. Η συγχωρήγηση πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η χορήγηση κυκλοσπορίνης κρίνεται απαραίτητη, πρέπει να παρακολουθούνται στενά τα επίπεδα των χολικών οξέων στον ορό και στα ούρα και να προσαρμόζεται ανάλογα η δόση του χολικού οξέος.

Τα οιστρογόνα, τα από του στόματος αντισυλληπτικά και η κλοφιβράτη (και ενδεχομένως άλλες ουσίες που μειώνουν τα λιπίδια) αυξάνουν την ηπατική έκκριση χοληστερόλης ευνοώντας τον σχηματισμό χοληστερολικών χολόλιθων και, ως εκ τούτου, ενδέχεται να υποβαθμίσουν την αποτελεσματικότητα του χολικού οξέος. Όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που εμπλέκονται, μέσω της αναστολής μεταφορέων, στη χολόσταση που επάγεται από φάρμακο, σε περίπτωση συγχωρήγησης ενδέχεται να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με χολικό οξύ. Σε αυτές τις περιπτώσεις, τα επίπεδα χολικού οξέος στον ορό/στη χολή πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένως και η δόση να προσαρμόζεται ανάλογα.

Η επίδραση της τροφής στη βιοδιαθεσιμότητα του χολικού οξέος δεν έχει μελετηθεί. Θεωρητικά υπάρχει το ενδεχόμενο η χορήγηση με τροφή να αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του χολικού οξέος και να βελτιώνει την ανεκτικότητα του οργανισμού στο προϊόν. Συνιστάται το χολικό οξύ να λαμβάνεται με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα δεδομένα ασφαλείας σχετικά με τη χρήση του χολικού οξέος σε έγκυες γυναίκες είναι περιορισμένα. Έχουν αναφερθεί κύησεις με φυσιολογική έκβαση σε γυναίκες που λάμβαναν χολικό οξύ.

Τα περιορισμένα δεδομένα από μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν άμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το ενδεχόμενο χρήσης του χολικού οξέος μπορεί να εξεταστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εφόσον ο γιατρός κρίνει ότι τα οφέλη για την ασθενή υπερτερούν των πιθανών κινδύνων.

Θηλασμός

Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση του χολικού οξέος και των μεταβολιτών αυτού στο ανθρώπινο γάλα. Διαθέσιμα δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση του χολικού οξέος στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Σε θεραπευτικές δόσεις, δεν αναμένεται επίδραση σε νεογνά που θηλάζουν διότι η συστηματική έκθεση της μητέρας που θηλάζει στο χολικό οξύ είναι αμελητέα (βλ. παράγραφο 5.2). Το χολικό οξύ μπορεί να χρησιμοποιείται κατά τον θηλασμό εάν ο γιατρός κρίνει ότι τα οφέλη για την ασθενή υπερτερούν των πιθανών κινδύνων.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του χολικού οξέος στη γονιμότητα. Σε θεραπευτικές δόσεις, δεν αναμένεται καμία επίδραση στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το χολικό οξύ δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη της εικόνας ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς (τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά) που λαμβάνουν χολικό οξύ είναι συνήθως ήπιες έως μέτριας σοβαρότητας, οι κυριότερες εκ των οποίων παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί. Τα συμβάματα ήταν παροδικά και δεν επηρέασαν εν γένει τη θεραπεία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Βάσει των δεδομένων από κλινικές δοκιμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς (τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά) που λαμβάνουν χολικό οξύ είναι συνήθως ήπιες έως μέτριας σοβαρότητας και παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος βάσει της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως «μη γνωστές» παρουσιάζονται επίσης στον πίνακα που ακολουθεί.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα εμφάνισης
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ήπια περιφερική νευροπάθεια	Συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια Ήπια ναυτία Ήπια παλινδρόμηση Μέτριας μορφής διάρροια Οισοφαγίτιδα λόγω παλινδρόμησης	Συχνή Συχνή Συχνή Συχνή Συχνή
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ίκτερος Αυξημένες τρανσαμινάσες ορού Χολόλιθοι	Συχνή Μη γνωστή Μη γνωστή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Βλάβη δέρματος Κνησμός	Συχνή Μη γνωστή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αίσθημα κακουχίας	Συχνή

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία είναι ο κνησμός και οι αυξημένες τρανσαμινάσες στον ορό σε ένα ή δύο παιδιά που έλαβαν θεραπεία με υψηλές δόσεις χολικού οξέος, οι οποίες και υποχώρησαν μετά τη μείωση της δόσης. Είναι επίσης γνωστό ότι σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας χολικού οξέος προκαλείται διάρροια.

Χολόλιθοι έχουν, τέλος, αναφερθεί μετά από μακροχρόνια θεραπεία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί συμβάματα συμπτωματικής υπερδοσολογίας (ή υπερβολικά υψηλού δοσολογικού σχήματος), περιλαμβανομένης της τυχαίας υπερδοσολογίας. Τα κλινικά ευρήματα περιορίστηκαν στην εμφάνιση κνησμού και διάρροιας. Οι εργαστηριακές εξετάσεις έδειξαν αυξημένες συγκεντρώσεις της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (γGT), των τρανσαμινασών και των χολικών οξέων στον ορό. Η μείωση της δόσης είχε ως αποτέλεσμα την υποχώρηση των κλινικών ενδείξεων και τη διόρθωση των μη φυσιολογικών εργαστηριακών παραμέτρων.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται και να λάβει συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Θεραπεία της χολής και του ήπατος, παρασκευάσματα χολικών οξέων, κωδικός ATC: A05AA03

Μηχανισμός δράσης

Μετά τη χορήγηση χολικού οξέος η σύνθεση χολικών οξέων ρυθμίζεται προς τα κάτω και παρατηρείται σημαντική μείωση ή πλήρης σχεδόν υποχώρηση των μη φυσιολογικών χολικών οξέων. Ταυτόχρονα με την υποχώρηση των άτυπων μεταβολιτών των χολικών οξέων, παρατηρείται σταθερή μείωση και ομολοποίηση των ηπατικών ενζύμων στον ορό. Η θεραπεία με από του στόματος χολικό οξύ, όταν αυτό χορηγείται σε θεραπευτικές δόσεις, ενεργοποιεί τη ροή και την έκκριση της χολής, αναστέλλει την παραγωγή και τη συσσώρευση ηπατοτοξικών και πρόδρομων ουσιών των χολοστατικών χολικών οξέων και διευκολύνει την απορρόφηση λίπους χωρίς τοξικές παρενέργειες.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Οι ενδογενείς διαταραχές της πρωτογενούς σύνθεσης χολικών οξέων οφείλονται σε συγγενείς ελλείψεις των πρωτογενών ενζύμων που ευθύνονται για την κατάλυση μείζονων αντιδράσεων στη σύνθεση του χολικού και του χηνοδοξυχολικού οξέος. Στη βιβλιογραφία περιγράφονται αρκετές ελλείψεις ενζύμων. Ορισμένες από τις πρωτογενείς ελλείψεις περιλαμβάνουν τις εξής, αλλά δεν περιορίζονται σε αυτές:

- έλλειψη της 27-υδροξυλάσης στερολών (που εκδηλώνεται ως CTX)
- έλλειψη της AMACR
- έλλειψη της CYP7A1

Η θεραπεία με εξωγενές χολικό οξύ στοχεύει στην αναπλήρωση του φυσιολογικού χολικού οξέος σε περιπτώσεις ενδογενών διαταραχών της σύνθεσης χολικών οξέων. Το χολικό οξύ αποτελεί για τον άνθρωπο ένα από τα πρωτογενή χολικά οξέα από τα οποία εξαρτώνται σημαντικές φυσιολογικές λειτουργίες. Στόχος της αναπλήρωσης του ανεπαρκούς χολικού οξέος είναι η αποκατάσταση των κύριων λειτουργιών του συγκεκριμένου οξέος της χολής που συνίστανται στη μεταφορά λιπιδίων με τη μορφή μικτών μικκυλίων, στην ενεργοποίηση της πέψης και της απορρόφησης συλλιπάσης και λίπους, στην απορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών και στην πρόκληση της ροής της χολής, προλαμβάνοντας έτσι τη χολόσταση.

Η φαρμακοδυναμική δράση του χολικού οξέος συνίσταται, μέσω του μηχανισμού αρνητικής ανάδρασης, στην αναστολή της σύνθεσης τοξικών παραγώγων που προκύπτουν από τη μερική βιοσύνθεση των χολικών οξέων και οφείλονται σε αποφράξεις της φυσιολογικής οδού σύνθεσης των χολικών οξέων. Το χολικό οξύ ρυθμίζει προς τα κάτω τη βιοσύνθεση χολικών οξέων μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα φαρνεσοειδών X, ο οποίος καταστέλλει τη μεταγραφή του γονιδίου CYP7A1 που κωδικοποιεί την 7α-υδροξυλάση της χοληστερόλης, ήτοι το ένζυμο που περιορίζει την ταχύτητα της σύνθεσης χολικών οξέων. Σε όλες τις ελλείψεις πρωτογενών χολικών οξέων που οφείλονται σε ελλείψεις ενζύμων της βιοσυνθετικής οδού, η απουσία πρωτογενών χολικών οξέων οδηγεί σε χολόσταση και μη φυσιολογική συσσώρευση τοξικών πρόδρομων ουσιών των χολικών οξέων. Στόχος της θεραπείας με χολικό οξύ είναι η βελτίωση της ροής της χολής, η απορρόφηση λίπους και η αποκατάσταση φυσιολογικής αρνητικής ανάδρασης κατά τη σύνθεση των χολικών οξέων, μειώνοντας την παραγωγή τοξικών πρόδρομων ουσιών των χολικών οξέων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η μελέτη CAC-91-10-10, (Διερεύνηση της παθογένεσης ηπατικής νόσου σε ασθενείς με ενδογενείς διαταραχές του μεταβολισμού των χολικών οξέων) διενεργήθηκε κατά την περίοδο 1992-2009 για την αξιολόγηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του χολικού οξέος για τη θεραπεία ασθενών με διαπιστωμένα ενδογενή σφάλματα του μεταβολισμού των χολικών οξέων. Η μελέτη ήταν ανοιχτής ετικέτας, ενός σκέλους, μη τυχαιοποιημένου σχεδιασμού. Στην κλινική μελέτη μετείχαν συνολικά 85 ασθενείς, από τους οποίους οι 52 παρουσίαζαν διαταραχές της πρωτογενούς σύνθεσης χολικών οξέων, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων 3 επιμέρους ενζύμων:

- έλλειψη της 27-υδροξυλάσης στερολών (που εκδηλώνεται ως CTX, n=5)
- έλλειψη της AMACR (n=1)
- έλλειψη της CYP7A1 (n=1)

Συνολικά, 79 ασθενείς έλαβαν θεραπεία χολικού οξέος, εκ των οποίων οι 49 παρουσίαζαν κάποια έλλειψη πρωτογενών ενζύμων.

Η μελέτη CAC-002-01 (ανοιχτής ετικέτας, μονοκεντρική, μη τυχαιοποιημένη μελέτη συνέχισης σχετικά με καψάκια χολικού οξέος σε υποκείμενα με ενδογενείς διαταραχές της σύνθεσης χολικών οξέων) αποτελούσε τη συνέχεια της μελέτης CAC-91-10-10 και ξεκίνησε την 1η Ιανουαρίου 2010. Η μελέτη ολοκληρώθηκε στις 31 Ιουλίου 2016. Ήταν ανοιχτής ετικέτας, ενός σκέλους, μη τυχαιοποιημένου σχεδιασμού και περιελάμβανε υποκείμενα που είχαν λάβει στο παρελθόν χολικό οξύ στο πλαίσιο της μελέτης CAC-91-10-10 και CAC-001-01 και κρίθηκαν κατάλληλα, καθώς και νεοδιαγνωσθέντα υποκείμενα. Αξιολογήθηκαν η θεραπευτική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της θεραπείας με χολικό οξύ σε ασθενείς με ενδογενείς διαταραχές του μεταβολισμού των χολικών οξέων. Στην κλινική μελέτη μετείχαν συνολικά 53 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση χολικού οξέος· 22 (42%) ήταν πρωτοθεραπευόμενοι, δηλ. έλαβαν την πρώτη τους δόση χολικού οξέος κατά τη διάρκεια της μελέτης CAC-002-01. Από τους 53 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, οι 41 (77%) παρουσίαζαν διαταραχές στην πρωτογενή σύνθεση χολικών οξέων, συμπεριλαμβανομένης της έλλειψης της 27-υδροξυλάσης στερολών (που εκδηλώνεται ως CTX, n=8) και της έλλειψης AMACR (n=1).

Σε όλες τις μελέτες χορηγήθηκε δόση των 10-15 mg/kg/ημερησίως.

Η αποτελεσματικότητα μετρήθηκε με δύο τρόπους:

- (α) η θεραπεία με χολικό οξύ επέφερε βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας όπως αυτή διαπιστώθηκε μέσω βελτιωμένων τιμών ηπατικής λειτουργίας κατόπιν δοκιμών,
- (β) τα δεδομένα φασματογραφίας μάζας-βομβαρδισμού με άτομα μεγάλης ταχύτητας (FAB-MS) έδειξαν αποτελεσματικότητα της θεραπείας με χολικό οξύ με την οποία σημειώθηκε καταστολή των μη φυσιολογικών χολικών οξέων στα ούρα που είχαν καταγραφεί κατά την αρχική διάγνωση.

Από το σύνολο των ασθενών που έλαβαν θεραπεία στο πλαίσιο της μελέτης CAC-91-10-10, οι 49 ασθενείς παρουσίαζαν μία επιμέρους έλλειψη ενζύμου. Από τους εν λόγω ασθενείς, ο ένας στους τέσσερις ήταν ηλικίας έως και 6 μηνών τη στιγμή της διάγνωσης, ενώ ένας στους τρεις ήταν μεταξύ 7 και 36 μηνών. Η μέση ηλικία των ασθενών της συγκεκριμένης υποομάδας ήταν κατά την έναρξη της θεραπείας τα 3 έτη, η δε ελάχιστη και μέγιστη ηλικία ήταν 0 και 14 έτη, αντίστοιχα.

Στη μελέτη CAC-002-01, η μέση ηλικία των ασθενών κατά την έναρξη ήταν 9,0 έτη, με τις ηλικίες να κυμαίνονται μεταξύ 0,1 και 35,6 ετών. Οι ασθενείς που φέρουν τη νόσο εμφανίζουν συχνά σημαντικές συννοσηρότητες, περιλαμβανομένης της δυσλειτουργίας του ΚΝΣ, οι οποίες δεν θα θεραπεύονταν μέσω της αντιμετώπισης των επιδράσεων των χολικών ελλειμμάτων.

Από τους 49 ασθενείς που παρουσίαζαν μία επιμέρους έλλειψη ενζύμου (βλ. ανωτέρω), οι οποίοι είχαν λάβει θεραπεία στο πλαίσιο της μελέτης CAC-91-10-10 και περιλήφθηκαν στην ανάλυση ασφάλειας, οι 42 είχαν υποβληθεί τουλάχιστον μία φορά πριν και μία φορά μετά τη θεραπεία σε μέτρηση των χολικών οξέων στα ούρα και σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, σε μετρήσεις ύψους και βάρους, και είχαν περιληφθεί στην κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας.

Κατά τη διάρκεια της 17ετούς διάρκειας της μελέτης, από τους 52 ασθενείς που περιγράφονται παραπάνω και περιλήφθηκαν στη μελέτη CAC-91-10-10, 6 πέθαναν, 3 δεν παρουσίασαν ενδείξεις επίδρασης της θεραπείας, 4 αποσύρθηκαν από τη μελέτη, 10 δεν μετείχαν στην παρακολούθηση, ενώ για 1 ασθενή, δεν ήταν εφικτή η ανάκτηση δεδομένων.

Από τους 41 ασθενείς που περιγράφονται παραπάνω και έλαβαν θεραπεία στο πλαίσιο της μελέτης CAC-002-01, 13 ασθενείς αποσύρθηκαν: 8 λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, 1 λόγω έλλειψης/απώλειας αποτελεσματικότητας, 1 χάθηκε από την παρακολούθηση και 3 απέσυραν τη συγκατάθεση.

Στο πλαίσιο της μελέτης CAC-91-10-10 η ανάλυση αποτελεσματικότητας έδειξε ότι η θεραπεία με το χολικό οξύ βελτίωσε (ήτοι μείωσε) σημαντικά την απέκκριση των χολικών οξέων στα ούρα σε ασθενείς με ελλείψεις μεμονωμένων ενζύμων. Γενική βελτίωση του επιπέδου των άτυπων χολικών οξέων στα ούρα παρατηρήθηκε επίσης σε επιμέρους κατηγορίες έλλειψης. Στους ασθενείς με CTX (N=3), τα χολικά οξέα στα ούρα κατά την έναρξη ήταν κανονικά για 1 ασθενή και αυξημένα για 2 ασθενείς, αυξημένα για όλους τους ασθενείς στην ανάλυση χείριστης τιμής μετά τη θεραπεία, και κανονικά στην αξιολόγηση βέλτιστης τιμής μετά την έναρξη και για τους 3 ασθενείς. Οι τρανσαμινάσες στον ορό ήταν κάτω από το ULN για 1 ασθενή και αυξημένες (≥ 2 φορές το ULN) για 2 ασθενείς κατά την έναρξη, ήταν αυξημένες για 2 ασθενείς στην ανάλυση χείριστης τιμής μετά την έναρξη, αλλά ήταν κάτω από το ULN και για τους 3 ασθενείς στην ανάλυση βέλτιστης τιμής μετά τη θεραπεία.

Η ανάλυση αποτελεσματικότητας κατέδειξε επίσης ότι η θεραπεία με χολικό οξύ βελτίωσε σημαντικά τις τιμές ALT και AST σε ασθενείς στρωματοποιημένους ανά έλλειψη μεμονωμένου ενζύμου. Σε ό,τι αφορά τις αρχικές διαγνώσεις, σημειώθηκαν θετικές μετατοπίσεις στις τιμές ALT και AST για επιμέρους κατηγορίες έλλειψης.

Στη μελέτη CAC-002-01 για ασθενείς συνολικά με ελλείψεις μεμονωμένου ενζύμου, τα χολικά οξέα στα ούρα και οι τρανσαμινάσες στον ορό δεν άλλαξαν σημαντικά από την τιμή έναρξης ως προς τη χείριστη τιμή μετά την έναρξη. Στατιστικά σημαντικές αλλαγές παρατηρήθηκαν στην ανάλυση τιμής έναρξης και βέλτιστης τιμής χολικών οξέων στα ούρα μετά την έναρξη, με σημαντικές μειώσεις στις έντονες, σημαντικές και ελαφρές ανωμαλίες, καθώς και αυξήσεις στα φυσιολογικά φάσματα. Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις παρατηρήθηκαν επίσης στην τιμή έναρξης στις αναλύσεις βέλτιστης τιμής μετά την έναρξη των τρανσαμινάσων στον ορό. Το ύψος και το βάρος κατέδειξαν παρόμοιες βελτιώσεις. Οι μέσες τιμές ολικής χολερυθρίνης παρέμειναν σταθερές στο πλαίσιο της ανάλυσης της τιμής έναρξης και της χείριστης τιμής μετά την έναρξη και μειώθηκαν στην ανάλυση της τιμής έναρξης και της βέλτιστης μετά την έναρξη.

Μεταξύ της υποομάδας ασθενών με CTX (n=8), 3 άλλαξαν από την CAC-91-10-10 και λάμβαναν θεραπεία με χολικά οξέα κατά την έναρξη της μελέτης. Οι υπόλοιποι 5 ασθενείς ήταν πρωτοθεραπευόμενοι. Τα χολικά οξέα στα ούρα ήταν φυσιολογικά για όλους τους ασθενείς (100%) στις αξιολογήσεις τιμής έναρξης και χείριστης τιμής μετά την έναρξη, καθώς και για τους περισσότερους ασθενείς (88%) στην αξιολόγηση βέλτιστης τιμής μετά την έναρξη. 1 ασθενής (12%) παρουσίασε ελαφρά αύξηση των χολικών οξέων στα ούρα κατά την αξιολόγηση βέλτιστης τιμής μετά την έναρξη. Οι τρανσαμινάσες στον ορό ήταν κάτω του ULN για τους περισσότερους ασθενείς (71-100%) κατά την έναρξη και για τους περισσότερους ασθενείς (86%) στην αξιολόγηση χείριστης τιμής μετά την έναρξη, καθώς και για όλους τους ασθενείς (100%) στην αξιολόγηση βέλτιστης τιμής μετά την έναρξη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η υποβληθείσα κλινική εμπειρία προέρχεται από πληθυσμό ασθενών με διαταραχές της πρωτογενούς σύνθεσης χολικών οξέων και περιλαμβάνει βρέφη ηλικίας ενός μηνός, παιδιά και εφήβους.

Λοιπές πληροφορίες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων», το οποίο σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας και για λόγους δεοντολογίας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η κατανομή και η φαρμακολογική δράση των χολικών οξέων περιορίζονται κυρίως στην εντεροηπατική κυκλοφορία, που περιλαμβάνει το έντερο, την πυλαία φλέβα, το ήπαρ και τη χοληφόρο οδό.

Το από του στόματος χολικό οξύ απορροφάται μέσω παθητικής διάχυσης κατά μήκος της γαστρεντερικής οδού. Μετά την απορρόφησή του, το εξωγενές χολικό οξύ εισχωρεί στη δεξαμενή χολικών οξέων του σώματος και υποβάλλεται σε πολλαπλούς κύκλους εντεροηπατικής κυκλοφορίας. Το χολικό οξύ διέρχεται στο ήπαρ μέσω του πυλαίου συστήματος όπου δεσμεύεται μετρίως στη λευκοματίνη. Μέσα στο ήπαρ, το χολικό οξύ εξάγεται από το πυλαίο σύστημα μέσω πολλαπλών μηχανισμών, περιλαμβανομένης της παθητικής διάχυσης και των μεταφορέων. Στο εσωτερικό του ήπατος, το χολικό οξύ υποβάλλεται σε αμίδωση, σε αναλογία ειδική ανά είδος, με γλυκίνη ή/και ταυρίνη σχηματίζοντας μια πιο υδρόφιλη, συζευγμένη μορφή. Το συζευγμένο χολικό οξύ εκκρίνεται στη χολή και περνά στο λεπτό έντερο όπου, σε συνδυασμό με άλλα συστατικά της χολής, εκτελεί την κύρια πεπτική λειτουργία του. Το συζευγμένο χολικό οξύ απορροφάται στον ειλεό μέσω μεταφορέων, επιστρέφει στο ήπαρ, και εισέρχεται σε νέο κύκλο εντεροηπατικής κυκλοφορίας.

Το συζευγμένο χολικό οξύ που δεν απορροφάται στον ειλεό περνά στο έντερο όπου υποβάλλεται ενδεχομένως σε βακτηριακό μεταβολισμό, κυρίως σε αποσύνδεση και 7-αφυδροξυλίωση. Το αποσυζευγμένο χολικό οξύ και το δεοξυχολικό οξύ, το παράγωγο της 7-αφυδροξυλίωσης, απορροφώνται παθητικά στο έντερο και μεταφέρονται πίσω στο ήπαρ μέσω του πυλαίου συστήματος, όπου πραγματοποιείται επανασύνδεση. Με αυτόν τον τρόπο διατηρείται ο κύριος όγκος της δεξαμενής χολικών οξέων και ο κύκλος επαναλαμβάνεται πολλές φορές κατά τη σίτιση. Το χολικό οξύ που δεν απορροφάται απεκκρίνεται στα κόπρανα, είτε αναλλοίωτο είτε κατόπιν αφυδροξυλίωσης μέσω του βακτηριακού μεταβολισμού.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διενεργηθεί επίσημες προκλινικές μελέτες ασφάλειας· ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα της βιβλιογραφίας δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, με βάση μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών που έχουν καταδείξει ότι το χολικό οξύ που χορηγείται από το στόμα για μέγιστη διάρκεια 26 εβδομάδων, σε δόσεις σημαντικά μεγαλύτερες από τη θεραπευτική δόση, ήταν καλά ανεκτό σε ζώα και δεν παρατηρήθηκε θνητότητα, επίδραση στο σωματικό βάρος ή στην πρόσληψη τροφής, ούτε υπήρξαν ενδείξεις σημαντικών μακροσκοπικών ή μικροσκοπικών ευρημάτων στο ήπαρ. Σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων, οι συχνά αναφερόμενες επιδράσεις του χολικού οξέος αφορούσαν μείωση του σωματικού βάρους, διάρροια και ηπατική βλάβη με αυξημένες τρανσαμινάσες, παρόλο που θεωρείται ότι οι επιδράσεις αυτές σχετίζονται με τις φαρμακολογικές επιδράσεις του μεταβολισμού των χολικών οξέων. Στις μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων, στις οποίες το χολικό οξύ συγχωρηγήθηκε με χοληστερόλη, έχουν αναφερθεί αυξημένο ηπατικό βάρος και χολόλιθοι.

Μετά από τη χορήγηση χολικού οξέος για 30 ημέρες σε αρουραίους, σε δόση τετραπλάσια περίπου της θεραπευτικής δόσης, παρατηρήθηκε ελαφρώς αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένη

αγγειοσυσπαστική απόκριση στη νοραδρεναλίνη, σε συνδυασμό με μειωμένα επίπεδα αλδοστερόνης και αυξημένα επίπεδα κορτικοστερόνης, χωρίς όμως να παρατηρηθούν ανεπιθύμητες κλινικές ενδείξεις.

Το χολικό οξύ δεν είναι μεταλλαξιογόνο· ωστόσο, η συγχορήγηση χολικού οξέος και παραγόντων με γνωστή καρκινογόνο δράση έχει συσχετιστεί με αύξηση σχηματισμού όγκων συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με καρκινογόνους παράγοντες. Το γεγονός αυτό κατατάσσει το χολικό οξύ μεταξύ των υποκινητών ογκογένεσης και θεωρείται ότι δρα μέσω του υπερπολλαπλασιασμού του επιθηλίου του παχέος εντέρου και του ορθού παρουσία δευτερογενών χολικών οξέων.

Η χορήγηση εφάπαξ δόσης χολικού οξέος ενδοφλεβίως σε κυοφορούντα θηλυκά πρόβατα σε όψιμη κύηση κατέδειξε ότι η συστηματική έκθεση του κυήματος στο χολικό οξύ δεν είχε επίδραση ούτε στη μητέρα ούτε στα κυήματα, πέραν της αύξησης των πρόωρων τοκετών. Η συνάφεια των δεδομένων στα ζώα σε ό,τι αφορά την ασφάλεια της θεραπείας με χολικό οξύ είναι αβέβαιη λόγω της υψηλής μεταβλητότητας που παρατηρείται στην ομοίωση των χολικών οξέων στα διάφορα είδη ζώων. Οι αλκοόλες της χολής και τα χολικά οξέα παρουσιάζουν εντυπωσιακές δομικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων ειδών ζώων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη επικαλυμμένη με οξείδιο του πυριτίου
Στεατικό μαγνήσιο

Κέλυφος καψακίου 50 mg

Ζελατίνη

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Μελάνι

Στιλβωτικά κόμμεα λάκκας (E904)

Προπυλενογλυκόλη (E1520)

Ισχυρό διάλυμα αμμωνίας (E527)

Υδροξείδιο του καλίου (E525)

Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 3 μηνών μετά το άνοιγμα της φιάλης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε το προϊόν στην αρχική του συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκή φιάλη 185 ml από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας σφραγισμένο με λευκό δακτύλιο ασφαλείας για τα παιδιά διαμέτρου 38 mm, με λευκό βιδωτό αυλακωτό πώμα από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας και εσωτερικό αεροστεγές κάλυμμα (χαρτόνι, κερί και φύλλο αλουμινίου). Μεγέθη συσκευασίας: 90 καψάκια

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό

Για βρέφη και παιδιά που δεν μπορούν να καταπιούν καψάκια, το καψάκιο μπορεί να ανοίγεται προσεκτικά και το περιεχόμενο να αναμειγνύεται με τροφή. Για τα νεαρά βρέφη το περιεχόμενο μπορεί να αναμειγνύεται με σκόνη γάλακτος για βρέφη, αντλημένο μητρικό γάλα ή αλεσμένα φρούτα, ενώ για βρέφη και παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών χορηγείται αναμειγμένο με μαλακή τροφή όπως πουρέ πατάτας ή αλεσμένο μήλο. Το μείγμα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Η ανάμειξη του περιεχομένου του καψακίου έχει ως στόχο να καλύπτει τη δυσάρεστη γεύση που αποκτά το προϊόν μετά το άνοιγμα του καψακίου. Ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη συμβατότητα ή τη γευστικότητα της τροφής. Το περιεχόμενο του καψακίου παραμένει αναλλοίωτο μέσα στο γάλα ή στην τροφή με τη μορφή λεπτών κόκκων.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/895/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

20 του Νοέμβρη 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

<{ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kolbam 250 mg σκληρά καψάκια.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg χολικού οξέος.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Καψάκιο των 250 mg: Καψάκιο μεγέθους 0 με κάλυμμα και σώμα λευκού χρώματος (Μαύρο αποτύπωμα "ASK002" και "250 mg"). Τα καψάκια περιέχουν λευκή σκόνη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Kolbam ενδείκνυται για τη θεραπεία ενδογενών διαταραχών της πρωτογενούς σύνθεσης χολικών οξέων που οφείλεται σε έλλειψη της 27-υδροξυλάσης στερολών (εκδηλώνεται ως εγκεφαλοτενοντώδης ξανθωμάτωση, CTX)), σε έλλειψη της 2- (ή άλφα-) μεθυλακυλοσυνένζυμο Α ρακεμάσης (AMACR) ή σε έλλειψη της 7α-υδροξυλάσης της χοληστερόλης (CYP7A1) σε βρέφη, παιδιά και εφήβους ηλικίας από ενός μηνός έως 18 ετών και σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται από γιατρούς, καθώς και από παιδίατρος, έμπειρους στην αντιμετώπιση των συγκεκριμένων ελλείψεων.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία χολικού οξέος στη θεραπεία ενδογενών διαταραχών της πρωτογενούς σύνθεσης χολικών οξέων είναι 10-15 mg/kg ημερησίως, είτε ως εφάπαξ ημερήσια δόση ή ως διαιρεμένες δόσεις, τόσο για τους ενήλικες όσο και για τους παιδιατρικούς ασθενείς. Για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος συνιστάται επακόλουθη τιτλοποίηση της δοσολογίας, με μέγιστη επιτρεπόμενη δόση τα 15 mg/kg/ημερησίως.

Σε περιπτώσεις στις οποίες η υπολογισθείσα δόση δεν αντιστοιχεί σε πολλαπλάσιο του 50, πρέπει να επιλέγεται η πλησιέστερη σε αυτήν δόση που δεν υπερβαίνει τη μέγιστη δόση των 15 mg/kg/ημερησίως, υπό την προϋπόθεση ότι επαρκεί για την καταστολή των χολικών οξέων στα ούρα. Σε αντίθετη περίπτωση, επιλέγεται η αμέσως μεγαλύτερη δόση.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται αρχικά ανά 3 μήνες κατά το πρώτο έτος, ανά 6 μήνες κατά τα τρία επακόλουθα έτη και, στη συνέχεια, ετησίως. Σε περίπτωση εμμένουσας απουσίας θεραπευτικής απόκρισης στη μονοθεραπεία με χολικό οξύ, πρέπει να διερευνώνται άλλες θεραπευτικές επιλογές, βλ. παράγραφο 4.4.

Κατά την έναρξη της θεραπείας και την προσαρμογή της δοσολογίας, τα επίπεδα των χολικών οξέων στον ορό και στα ούρα πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένως με τη χρήση των κατάλληλων αναλυτικών μεθόδων. Πρέπει να προσδιορίζονται οι συγκεντρώσεις των μη φυσιολογικών μεταβολιτών των χολικών οξέων που συντίθενται επακολούθως. Πρέπει να επιλέγεται η χαμηλότερη δόση χολικού οξέος η οποία μειώνει αποτελεσματικά τις τιμές των μεταβολιτών του όσο το δυνατόν πλησιέστερα στο μηδέν.

Ομοίως, κατά την έναρξη της θεραπείας με Kolbam, οι ασθενείς που έχουν λάβει κατά το παρελθόν θεραπεία με άλλα χολικά οξέα ή παρασκευάσματα χολικού οξέος πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένως. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα, όπως περιγράφεται ανωτέρω.

Πρέπει επίσης να παρακολουθούνται οι ηπατικές παράμετροι. Η συντρέχουσα αύξηση των τιμών γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (γGT), αμινοτρανσφεράσης αλανίνης (ALT) ή/και χολικών οξέων στον ορό σε επίπεδα πάνω από τα φυσιολογικά ενδέχεται να αποτελεί ένδειξη υπερδοσολογίας. Οι παροδικά αυξημένες τιμές τρανσαμινασών που έχουν παρατηρηθεί κατά την έναρξη της θεραπείας με χολικό οξύ δεν υποδεικνύουν την ανάγκη μείωσης της δόσης εάν η γGT δεν είναι αυξημένη και εάν τα επίπεδα των χολικών οξέων στον ορό παρουσιάζουν πτώση ή κυμαίνονται σε φυσιολογικές τιμές.

Μετά την περίοδο έναρξης της θεραπείας, τα χολικά οξέα στον ορό και στα ούρα (με τη χρήση των κατάλληλων αναλυτικών μεθόδων) και οι ηπατικές παράμετροι πρέπει να προσδιορίζονται σε ετήσια τουλάχιστον βάση και η δόση να προσαρμόζεται ανάλογα. Για την παρακολούθηση της θεραπείας κατά τη διάρκεια περιόδων ταχείας ανάπτυξης, συντρέχουσας νόσου και εγκυμοσύνης πρέπει να πραγματοποιούνται πρόσθετες ή συχνότερες διερευνήσεις (βλ. παράγραφο 4.6).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με οικογενή υπερτριγλυκεριδαιμία

Οι ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν ή οικογενειακό ιστορικό οικογενούς υπερτριγλυκεριδαιμίας αναμένεται να εμφανίσουν ανεπαρκή απορρόφηση του χολικού οξέος από το έντερό τους. Η δοσολογία χολικού οξέος για ασθενείς με οικογενή υπερτριγλυκεριδαιμία πρέπει να καθορίζεται και να προσαρμόζεται κατά περίπτωση. Για την καταστολή των χολικών οξέων στα ούρα ενδέχεται να απαιτείται υψηλότερη δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του χολικού οξέος σε νεογνά μικρότερα του ενός μηνός δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (άνω των 65 ετών)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του χολικού οξέος σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, για τους ασθενείς αυτούς απαιτείται στενή παρακολούθηση και εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δοσολογίας χολικού οξέος.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η πλειονότητα των ασθενών με ενδογενείς διαταραχές του μεταβολισμού των χολικών οξέων παρουσίαζαν κατά τη στιγμή της διάγνωσης κάποιον βαθμό ηπατικής δυσλειτουργίας, η οποία βελτιώθηκε ή υποχώρησε στους περισσότερους εξ αυτών μέσω της θεραπείας. Η δόση χολικού οξέος πρέπει να προσαρμόζεται εξατομικευμένα.

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη θεραπεία με χολικό οξύ σε ασθενείς με ενδογενείς διαταραχές του μεταβολισμού των χολικών οξέων οι οποίοι παρουσιάζουν ηπατική δυσλειτουργία μη σχετιζόμενη

με την πρωτογενή τους ασθένεια. Ελλείπει κλινικής εμπειρίας στους συγκεκριμένους ασθενείς, δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις σχετικά με την προσαρμογή της δοσολογίας. Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μη σχετιζόμενη με την πρωτογενή τους ασθένεια πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη θεραπεία με χολικό οξύ.

Τρόπος χορήγησης

Συνιστάται η λήψη του χολικού οξέος με τροφή (βλ. παράγραφο 4.5) περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα, το πρωί ή/και το βράδυ. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό.

Σε ό,τι αφορά τα βρέφη και τα παιδιά που δεν μπορούν να καταπιούν τα καψάκια, τα καψάκια μπορούν να ανοίγονται και το περιεχόμενό τους να προστίθεται σε σκόνη γάλακτος για βρέφη ή σε γυμό. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συντρέχουσα χρήση με φαινοβαρβιτάλη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η θεραπεία με χολικό οξύ πρέπει να διακόπτεται εάν η μη φυσιολογική ηπατοκυτταρική λειτουργία, όπως μετράται βάσει του χρόνου προθρομβίνης, δεν βελτιωθεί εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας με χολικό οξύ. Η συντρέχουσα μείωση των ολικών χολικών οξέων στα ούρα πρέπει να παρακολουθείται.

Εάν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται νωρίτερα.

Οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία

Οι ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν ή οικογενειακό ιστορικό οικογενούς υπερτριγλυκεριδαιμίας ενδέχεται να εμφανίσουν ανεπαρκή απορρόφηση του χολικού οξέος από το έντερό τους. Η δοσολογία χολικού οξέος για ασθενείς με οικογενή τριγλυκεριδαιμία πρέπει να προσδιορίζεται και να προσαρμόζεται κατά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με τη συγχορήγηση χολικού οξέος και φαρμακευτικών προϊόντων ή τροφής.

Έχει καταδειχθεί ότι η φαινοβαρβιτάλη αυξάνει το μέγεθος της δεξαμενής και τον μεταβολισμό του χολικού οξέος και, ως εκ τούτου, ανταγωνίζεται τη δράση του χολικού οξέος που επιδιώκεται για τους ασθενείς. Ως εκ τούτου, η χρήση της φαινοβαρβιτάλης αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με χολικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και χολικού οξέος σχετίζονται κυρίως με φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να διακόψουν την εντεροηπατική κυκλοφορία των χολικών οξέων, όπως τους δεσμευτικούς παράγοντες χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη ή κολεσεβελάμη. Έχει καταδειχθεί ότι τα αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο απορροφούν τα χολικά οξέα *in vitro* και αναμένεται ότι μειώνουν τα επίπεδα του χολικού οξέος όπως ακριβώς οι δεσμευτικοί παράγοντες των χολικών οξέων. Σε περίπτωση που κριθεί απαραίτητη η χρήση παρασκευάσματος που περιέχει μία από τις ως άνω ουσίες, αυτό πρέπει να λαμβάνεται από τον ασθενή τουλάχιστον 5 ώρες πριν ή μετά το χολικό οξύ.

Η κυκλοσπορίνη μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική του χολικού οξέος αναστέλλοντας την πρόσληψη των χολικών οξέων από το ήπαρ και την έκκρισή τους από το ήπαρ και τη χοληδόχο κύστη, καθώς και αναστέλλοντας μέσω της φαρμακοδυναμικής της την 7α-υδροξυλάση της χοληστερόλης. Η συγχορήγηση πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η χορήγηση κυκλοσπορίνης κρίνεται απαραίτητη, πρέπει

να παρακολουθούνται στενά τα επίπεδα των χολικών οξέων στον ορό και στα ούρα και να προσαρμόζεται ανάλογα η δόση του χολικού οξέος.

Τα οιστρογόνα, τα από του στόματος αντισυλληπτικά και η κλοφιβράτη (και ενδεχομένως άλλες ουσίες που μειώνουν τα λιπίδια) αυξάνουν την ηπατική έκκριση χοληστερόλης ευνοώντας τον σχηματισμό χοληστερολικών χολόλιθων και, ως εκ τούτου, ενδέχεται να υποβαθμίσουν την αποτελεσματικότητα του χολικού οξέος. Όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που εμπλέκονται, μέσω της αναστολής μεταφορέων, στη χολόσταση που επάγεται από φάρμακο, σε περίπτωση συγχωρήγησης ενδέχεται να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με χολικό οξύ. Σε αυτές τις περιπτώσεις, τα επίπεδα χολικού οξέος στον ορό/στη χολή πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένως και η δόση να προσαρμόζεται ανάλογα.

Η επίδραση της τροφής στη βιοδιαθεσιμότητα του χολικού οξέος δεν έχει μελετηθεί. Θεωρητικά υπάρχει το ενδεχόμενο η χορήγηση με τροφή να αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του χολικού οξέος και να βελτιώνει την ανεκτικότητα του οργανισμού στο προϊόν. Συνιστάται το χολικό οξύ να λαμβάνεται με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα δεδομένα ασφαλείας σχετικά με τη χρήση του χολικού οξέος σε έγκυες γυναίκες είναι περιορισμένα. Έχουν αναφερθεί κυήσεις με φυσιολογική έκβαση σε γυναίκες που λάμβαναν χολικό οξύ.

Τα περιορισμένα δεδομένα από μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν άμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το ενδεχόμενο χρήσης του χολικού οξέος μπορεί να εξεταστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εφόσον ο γιατρός κρίνει ότι τα οφέλη για την ασθενή υπερτερούν των πιθανών κινδύνων.

Θηλασμός

Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση του χολικού οξέος και των μεταβολιτών αυτού στο ανθρώπινο γάλα. Διαθέσιμα δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση του χολικού οξέος στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Σε θεραπευτικές δόσεις, δεν αναμένεται επίδραση σε νεογνά που θηλάζουν διότι η συστηματική έκθεση της μητέρας που θηλάζει στο χολικό οξύ είναι αμελητέα (βλ. παράγραφο 5.2). Το χολικό οξύ μπορεί να χρησιμοποιείται κατά τον θηλασμό εάν ο γιατρός κρίνει ότι τα οφέλη για την ασθενή υπερτερούν των πιθανών κινδύνων.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του χολικού οξέος στη γονιμότητα. Σε θεραπευτικές δόσεις, δεν αναμένεται καμία επίδραση στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το χολικό οξύ δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη της εικόνας ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς (τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά) που λαμβάνουν χολικό οξύ είναι συνήθως ήπιες έως μέτριας σοβαρότητας, οι κυριότερες εκ των οποίων παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί. Τα συμβάματα ήταν παροδικά και δεν επηρέασαν εν γένει τη θεραπεία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Βάσει των δεδομένων από κλινικές δοκιμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς (τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά) που λαμβάνουν χολικό οξύ είναι συνήθως ήπιες έως μέτριας σοβαρότητας και παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος βάσει της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως «μη γνωστές» παρουσιάζονται επίσης στον πίνακα που ακολουθεί.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα εμφάνισης
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ήπια περιφερική νευροπάθεια	Συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια Ήπια ναυτία Ήπια παλινδρόμηση Μέτριας μορφής διάρροια Οισοφαγίτιδα λόγω παλινδρόμησης	Συχνή Συχνή Συχνή Συχνή Συχνή
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ίκτερος Αυξημένες τρανσαμινάσες ορού Χολόλιθοι	Συχνή Μη γνωστή Μη γνωστή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Βλάβη δέρματος Κνησμός	Συχνή Μη γνωστή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αίσθημα κακουχίας	Συχνή

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία είναι ο κνησμός και οι αυξημένες τρανσαμινάσες στον ορό σε ένα ή δύο παιδιά που έλαβαν θεραπεία με υψηλές δόσεις χολικού οξέος, οι οποίες και υποχώρησαν μετά τη μείωση της δόσης. Είναι επίσης γνωστό ότι σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας χολικού οξέος προκαλείται διάρροια.

Χολόλιθοι έχουν, τέλος, αναφερθεί μετά από μακροχρόνια θεραπεία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί συμβάματα συμπτωματικής υπερδοσολογίας (ή υπερβολικά υψηλού δοσολογικού σχήματος), περιλαμβανομένης της τυχαίας υπερδοσολογίας. Τα κλινικά ευρήματα περιορίστηκαν στην εμφάνιση κνησμού και διάρροιας. Οι εργαστηριακές εξετάσεις έδειξαν αυξημένες συγκεντρώσεις της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (γGT), των τρανσαμινασών και των χολικών οξέων στον ορό. Η μείωση της δόσης είχε ως αποτέλεσμα την υποχώρηση των κλινικών ενδείξεων και τη διόρθωση των μη φυσιολογικών εργαστηριακών παραμέτρων.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται και να λάβει συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Θεραπεία της χολής και του ήπατος, παρασκευάσματα χολικών οξέων, κωδικός ATC: A05AA03

Μηχανισμός δράσης

Μετά τη χορήγηση χολικού οξέος η σύνθεση χολικών οξέων ρυθμίζεται προς τα κάτω και παρατηρείται σημαντική μείωση ή πλήρης σχεδόν υποχώρηση των μη φυσιολογικών χολικών οξέων. Ταυτόχρονα με την υποχώρηση των άτυπων μεταβολιτών των χολικών οξέων, παρατηρείται σταθερή μείωση και ομολοποίηση των ηπατικών ενζύμων στον ορό. Η θεραπεία με από του στόματος χολικό οξύ, όταν αυτό χορηγείται σε θεραπευτικές δόσεις, ενεργοποιεί τη ροή και την έκκριση της χολής, αναστέλλει την παραγωγή και τη συσσώρευση ηπατοτοξικών και πρόδρομων ουσιών των χολοστατικών χολικών οξέων και διευκολύνει την απορρόφηση λίπους χωρίς τοξικές παρενέργειες.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Οι ενδογενείς διαταραχές της πρωτογενούς σύνθεσης χολικών οξέων οφείλονται σε συγγενείς ελλείψεις των πρωτογενών ενζύμων που ευθύνονται για την κατάλυση μείζονων αντιδράσεων στη σύνθεση του χολικού και του χηνοδοξυχολικού οξέος. Στη βιβλιογραφία περιγράφονται αρκετές ελλείψεις ενζύμων. Ορισμένες από τις πρωτογενείς ελλείψεις περιλαμβάνουν τις εξής, αλλά δεν περιορίζονται σε αυτές:

- έλλειψη της 27-υδροξυλάσης στερολών (που εκδηλώνεται ως CTX)
- έλλειψη της AMACR
- έλλειψη της CYP7A1

Η θεραπεία με εξωγενές χολικό οξύ στοχεύει στην αναπλήρωση του φυσιολογικού χολικού οξέος σε περιπτώσεις ενδογενών διαταραχών της σύνθεσης χολικών οξέων. Το χολικό οξύ αποτελεί για τον άνθρωπο ένα από τα πρωτογενή χολικά οξέα από τα οποία εξαρτώνται σημαντικές φυσιολογικές λειτουργίες. Στόχος της αναπλήρωσης του ανεπαρκούς χολικού οξέος είναι η αποκατάσταση των κύριων λειτουργιών του συγκεκριμένου οξέος της χολής που συνίστανται στη μεταφορά λιπιδίων με τη μορφή μικτών μικκυλίων, στην ενεργοποίηση της πέψης και της απορρόφησης συλλιπάσης και λίπους, στην απορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών και στην πρόκληση της ροής της χολής, προλαμβάνοντας έτσι τη χολόσταση.

Η φαρμακοδυναμική δράση του χολικού οξέος συνίσταται, μέσω του μηχανισμού αρνητικής ανάδρασης, στην αναστολή της σύνθεσης τοξικών παραγώγων που προκύπτουν από τη μερική βιοσύνθεση των χολικών οξέων και οφείλονται σε αποφράξεις της φυσιολογικής οδού σύνθεσης των χολικών οξέων. Το χολικό οξύ ρυθμίζει προς τα κάτω τη βιοσύνθεση χολικών οξέων μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα φαρνεσοειδών X, ο οποίος καταστέλλει τη μεταγραφή του γονιδίου CYP7A1 που κωδικοποιεί την 7α-υδροξυλάση της χοληστερόλης, ήτοι το ένζυμο που περιορίζει την ταχύτητα της σύνθεσης χολικών οξέων. Σε όλες τις ελλείψεις πρωτογενών χολικών οξέων που οφείλονται σε ελλείψεις ενζύμων της βιοσυνθετικής οδού, η απουσία πρωτογενών χολικών οξέων οδηγεί σε χολόσταση και μη φυσιολογική συσσώρευση τοξικών πρόδρομων ουσιών των χολικών οξέων. Στόχος της θεραπείας με χολικό οξύ είναι η βελτίωση της ροής της χολής, η απορρόφηση λίπους και η αποκατάσταση φυσιολογικής αρνητικής ανάδρασης κατά τη σύνθεση των χολικών οξέων, μειώνοντας την παραγωγή τοξικών πρόδρομων ουσιών των χολικών οξέων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η μελέτη CAC-91-10-10, (Διερεύνηση της παθογένεσης ηπατικής νόσου σε ασθενείς με ενδογενείς διαταραχές του μεταβολισμού των χολικών οξέων) διενεργήθηκε κατά την περίοδο 1992-2009 για την αξιολόγηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του χολικού οξέος για τη θεραπεία ασθενών με διαπιστωμένα ενδογενή σφάλματα του μεταβολισμού των χολικών οξέων. Η μελέτη ήταν ανοιχτής ετικέτας, ενός σκέλους, μη τυχαιοποιημένου σχεδιασμού. Στην κλινική μελέτη μετείχαν συνολικά 85 ασθενείς, από τους οποίους οι 52 παρουσίαζαν διαταραχές της πρωτογενούς σύνθεσης χολικών οξέων, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων 3 επιμέρους ενζύμων:

- έλλειψη της 27-υδροξυλάσης στερολών (που εκδηλώνεται ως CTX, n=5)
- έλλειψη της AMACR (n=1)
- έλλειψη της CYP7A1 (n=1)

Συνολικά, 79 ασθενείς έλαβαν θεραπεία χολικού οξέος, εκ των οποίων οι 49 παρουσίαζαν ελλείψεις ενός πρωτογενούς ενζύμου.

Η μελέτη CAC-002-01 (ανοιχτής ετικέτας, μονοκεντρική, μη τυχαιοποιημένη μελέτη συνέχισης σχετικά με καψάκια χολικού οξέος σε υποκείμενα με ενδογενείς διαταραχές της σύνθεσης χολικών οξέων) αποτελούσε τη συνέχεια της μελέτης CAC-91-10-10 και ξεκίνησε την 1η Ιανουαρίου 2010. Η μελέτη ολοκληρώθηκε στις 31 Ιουλίου 2016. Ήταν ανοιχτής ετικέτας, ενός σκέλους, μη τυχαιοποιημένου σχεδιασμού και περιελάμβανε υποκείμενα που είχαν λάβει στο παρελθόν χολικό οξύ στο πλαίσιο της μελέτης CAC-91-10-10 και CAC-001-01 και κρίθηκαν κατάλληλα, καθώς και νεοδιαγνωσθέντα υποκείμενα. Αξιολογήθηκαν η θεραπευτική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της θεραπείας με χολικό οξύ σε ασθενείς με ενδογενείς διαταραχές του μεταβολισμού των χολικών οξέων. Στην κλινική μελέτη μετείχαν συνολικά 53 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση χολικού οξέος· 22 (42%) ήταν πρωτοθεραπευόμενοι, δηλ. έλαβαν την πρώτη τους δόση χολικού οξέος κατά τη διάρκεια της μελέτης CAC-002-01. Από τους 53 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, οι 41 (77%) παρουσίαζαν διαταραχές στην πρωτογενή σύνθεση χολικών οξέων, συμπεριλαμβανομένης της έλλειψης της 27-υδροξυλάσης στερολών (που εκδηλώνεται ως CTX, n=8) και της έλλειψης AMACR (n=1).

Σε όλες τις μελέτες χορηγήθηκε δόση των 10-15 mg/kg/ημερησίως.

Η αποτελεσματικότητα μετρήθηκε με δύο τρόπους:

- (α) η θεραπεία με χολικό οξύ επέφερε βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας όπως αυτή διαπιστώθηκε μέσω βελτιωμένων τιμών ηπατικής λειτουργίας κατόπιν δοκιμών,
- (β) τα δεδομένα φασματογραφίας μάζας-βομβαρδισμού με άτομα μεγάλης ταχύτητας (FAB-MS) έδειξαν αποτελεσματικότητα της θεραπείας με χολικό οξύ με την οποία σημειώθηκε καταστολή των μη φυσιολογικών χολικών οξέων στα ούρα που είχαν καταγραφεί κατά την αρχική διάγνωση.

Από το σύνολο των ασθενών που έλαβαν θεραπεία στο πλαίσιο της μελέτης CAC-91-10-10, οι 49 ασθενείς παρουσίαζαν έλλειψη ενός επιμέρους ενζύμου. Από τους εν λόγω ασθενείς, ο ένας στους τέσσερις ήταν ηλικίας έως και 6 μηνών τη στιγμή της διάγνωσης, ενώ ένας στους τρεις ήταν μεταξύ 7 και 36 μηνών. Η μέση ηλικία των ασθενών της συγκεκριμένης υποομάδας ήταν κατά την έναρξη της θεραπείας τα 3 έτη, η δε ελάχιστη και μέγιστη ηλικία ήταν 0 και 14 έτη, αντίστοιχα.

Στη μελέτη CAC-002-01, η μέση ηλικία των ασθενών κατά την έναρξη ήταν 9,0 έτη, με τις ηλικίες να κυμαίνονται μεταξύ 0,1 και 35,6 ετών. Οι ασθενείς που φέρουν τη νόσο εμφανίζουν συχνά σημαντικές συννοσηρότητες, περιλαμβανομένης της δυσλειτουργίας του ΚΝΣ, οι οποίες δεν θα θεραπεύονταν μέσω της αντιμετώπισης των επιδράσεων των χολικών ελλειμμάτων.

Από τους 49 ασθενείς που παρουσίαζαν έλλειψη ενός επιμέρους ενζύμου, οι οποίοι είχαν λάβει θεραπεία στο πλαίσιο της μελέτης CAC-91-10-10 και περιλήφθηκαν στην ανάλυση ασφάλειας, οι 42 είχαν υποβληθεί τουλάχιστον μία φορά πριν και μία φορά μετά τη θεραπεία σε μέτρηση των χολικών οξέων στα ούρα και σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, σε μετρήσεις ύψους και βάρους, και είχαν περιληφθεί στην κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας.

Κατά τη διάρκεια της 17ετούς διάρκειας της μελέτης, από τους 52 ασθενείς που περιγράφονται παραπάνω και περιλήφθηκαν στη μελέτη CAC-91-10-10, 6 πέθαναν, 3 δεν παρουσίασαν ενδείξεις επίδρασης της θεραπείας, 4 αποσύρθηκαν από τη μελέτη, 10 δεν μετείχαν στην παρακολούθηση, ενώ για 1 ασθενή δεν ήταν εφικτή η ανάκτηση δεδομένων.

Από τους 41 ασθενείς που περιγράφονται παραπάνω και έλαβαν θεραπεία στο πλαίσιο της μελέτης CAC-002-01, 13 ασθενείς αποσύρθηκαν: 8 λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, 1 λόγω έλλειψης/απώλειας αποτελεσματικότητας, 1 χάθηκε από την παρακολούθηση και 3 απέσυραν τη συγκατάθεση.

Στο πλαίσιο της μελέτης CAC-91-10-10 η ανάλυση αποτελεσματικότητας έδειξε ότι η θεραπεία με το χολικό οξύ βελτίωσε (ήτοι μείωσε) σημαντικά την απέκκριση των χολικών οξέων στα ούρα σε ασθενείς με ελλείψεις μεμονωμένων ενζύμων. Γενική βελτίωση του επιπέδου των άτυπων χολικών οξέων στα ούρα παρατηρήθηκε επίσης σε επιμέρους κατηγορίες έλλειψης. Στους ασθενείς με CTX (N=3), τα χολικά οξέα στα ούρα κατά την έναρξη ήταν κανονικά για 1 ασθενή και αυξημένα για 2 ασθενείς, αυξημένα για όλους τους ασθενείς στην ανάλυση χείριστης τιμής μετά τη θεραπεία, και κανονικά στην αξιολόγηση βέλτιστης τιμής μετά την έναρξη και για τους 3 ασθενείς. Οι τρανσαμινάσες στον ορό ήταν κάτω από το ULN για 1 ασθενή και αυξημένες (≥ 2 φορές το ULN) για 2 ασθενείς κατά την έναρξη, ήταν αυξημένες για 2 ασθενείς στην ανάλυση χείριστης τιμής μετά την έναρξη, αλλά ήταν κάτω από το ULN και για τους 3 ασθενείς στην ανάλυση βέλτιστης τιμής μετά τη θεραπεία.

Η ανάλυση αποτελεσματικότητας κατέδειξε επίσης ότι η θεραπεία με χολικό οξύ βελτίωσε σημαντικά τις τιμές ALT και AST σε ασθενείς στρωματοποιημένους ανά έλλειψη μεμονωμένου ενζύμου. Σε ό,τι αφορά τις αρχικές διαγνώσεις, σημειώθηκαν θετικές μετατοπίσεις στις τιμές ALT και AST για τις επιμέρους κατηγορίες έλλειψης.

Στη μελέτη CAC-002-01 για ασθενείς συνολικά με ελλείψεις μεμονωμένου ενζύμου, τα χολικά οξέα στα ούρα και οι τρανσαμινάσες στον ορό δεν άλλαξαν σημαντικά από την τιμή έναρξης ως προς τη χείριστη τιμή μετά την έναρξη. Στατιστικά σημαντικές αλλαγές παρατηρήθηκαν στην ανάλυση τιμής έναρξης και βέλτιστης τιμής χολικών οξέων στα ούρα μετά την έναρξη, με σημαντικές μειώσεις στις έντονες, σημαντικές και ελαφρές ανωμαλίες, καθώς και αυξήσεις στα φυσιολογικά φάσματα. Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις παρατηρήθηκαν επίσης στην τιμή έναρξης στις αναλύσεις βέλτιστης τιμής μετά την έναρξη των τρανσαμινάσεων στον ορό. Το ύψος και το βάρος κατέδειξαν παρόμοιες βελτιώσεις. Οι μέσες τιμές ολικής χολερυθρίνης παρέμειναν σταθερές στο πλαίσιο της ανάλυσης της τιμής έναρξης και της χείριστης τιμής μετά την έναρξη και μειώθηκαν στην ανάλυση της τιμής έναρξης και της βέλτιστης μετά την έναρξη.

Μεταξύ της υποομάδας ασθενών με CTX (n=8), 3 άλλαξαν από την CAC-91-10-10 και λάμβαναν θεραπεία με χολικά οξέα κατά την έναρξη της μελέτης. Οι υπόλοιποι 5 ασθενείς ήταν πρωτοθεραπευόμενοι. Τα χολικά οξέα στα ούρα ήταν φυσιολογικά για όλους τους ασθενείς (100%) στις αξιολογήσεις τιμής έναρξης και χείριστης τιμής μετά την έναρξη, καθώς και για τους περισσότερους ασθενείς (88%) στην αξιολόγηση βέλτιστης τιμής μετά την έναρξη. 1 ασθενής (12%) παρουσίασε ελαφρά αύξηση των χολικών οξέων στα ούρα κατά την αξιολόγηση βέλτιστης τιμής μετά την έναρξη. Οι τρανσαμινάσες στον ορό ήταν κάτω του ULN για τους περισσότερους ασθενείς (71-100%) κατά την έναρξη και για τους περισσότερους ασθενείς (86%) στην αξιολόγηση χείριστης τιμής μετά την έναρξη, καθώς και για όλους τους ασθενείς (100%) στην αξιολόγηση βέλτιστης τιμής μετά την έναρξη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η υποβληθείσα κλινική εμπειρία προέρχεται από πληθυσμό ασθενών με διαταραχές της πρωτογενούς σύνθεσης χολικών οξέων και περιλαμβάνει βρέφη ηλικίας ενός μηνός, παιδιά και εφήβους.

Λοιπές πληροφορίες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων», το οποίο σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας και για λόγους δεοντολογίας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η κατανομή και η φαρμακολογική δράση των χολικών οξέων περιορίζονται κυρίως στην εντεροηπατική κυκλοφορία, που περιλαμβάνει το έντερο, την πυλαία φλέβα, το ήπαρ και τη χοληφόρο οδό.

Το από του στόματος χολικό οξύ απορροφάται μέσω παθητικής διάχυσης κατά μήκος της γαστρεντερικής οδού. Μετά την απορρόφησή του, το εξωγενές χολικό οξύ εισχωρεί στη δεξαμενή χολικών οξέων του σώματος και υποβάλλεται σε πολλαπλούς κύκλους εντεροηπατικής κυκλοφορίας. Το χολικό οξύ διέρχεται στο ήπαρ μέσω του πυλαίου συστήματος όπου δεσμεύεται μετρίως στη λευκοματίνη. Μέσα στο ήπαρ, το χολικό οξύ εξαγεται από το πυλαίο σύστημα μέσω πολλαπλών μηχανισμών, περιλαμβανομένης της παθητικής διάχυσης και των μεταφορέων. Στο εσωτερικό του ήπατος, το χολικό οξύ υποβάλλεται σε αμίδωση, σε αναλογία ειδική ανά είδος, με γλυκίνη ή/και ταυρίνη σχηματίζοντας μια πιο υδρόφιλη, συζευγμένη μορφή. Το συζευγμένο χολικό οξύ εκκρίνεται στη χολή και περνά στο λεπτό έντερο όπου, σε συνδυασμό με άλλα συστατικά της χολής, εκτελεί την κύρια πεπτική λειτουργία του. Το συζευγμένο χολικό οξύ απορροφάται στον ειλεό μέσω μεταφορέων, επιστρέφει στο ήπαρ και εισέρχεται σε νέο κύκλο εντεροηπατικής κυκλοφορίας.

Το συζευγμένο χολικό οξύ που δεν απορροφάται στον ειλεό περνά στο έντερο όπου υποβάλλεται ενδεχομένως σε βακτηριακό μεταβολισμό, κυρίως σε αποσύζευξη και 7-αφυδροξυλίωση. Το αποσυζευγμένο χολικό οξύ και το δεοξυχολικό οξύ, το παράγωγο της 7-αφυδροξυλίωσης, απορροφώνται παθητικά στο έντερο και μεταφέρονται πίσω στο ήπαρ μέσω του πυλαίου συστήματος, όπου πραγματοποιείται επανασύζευξη. Με αυτόν τον τρόπο διατηρείται ο κύριος όγκος της δεξαμενής χολικών οξέων και ο κύκλος επαναλαμβάνεται πολλές φορές κατά τη σίτιση. Το χολικό οξύ που δεν απορροφάται απεκκρίνεται στα κόπρανα, είτε αναλλοίωτο είτε κατόπιν αφυδροξυλίωσης μέσω του βακτηριακού μεταβολισμού.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διενεργηθεί επίσημες προκλινικές μελέτες ασφάλειας· ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα της βιβλιογραφίας δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, με βάση μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών που έχουν καταδείξει ότι το χολικό οξύ που χορηγείται από το στόμα για μέγιστη διάρκεια 26 εβδομάδων, σε δόσεις σημαντικά μεγαλύτερες από τη θεραπευτική δόση, ήταν καλά ανεκτό σε ζώα και δεν παρατηρήθηκε θνητότητα, επίδραση στο σωματικό βάρος ή στην πρόσληψη τροφής, ούτε υπήρξαν ενδείξεις σημαντικών μακροσκοπικών ή μικροσκοπικών ευρημάτων στο ήπαρ. Σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων, οι συχνά αναφερόμενες επιδράσεις του χολικού οξέος αφορούσαν μείωση του σωματικού βάρους, διάρροια και ηπατική βλάβη με αυξημένες τρανσαμινάσες, παρόλο που θεωρείται ότι οι επιδράσεις αυτές σχετίζονται με τις φαρμακολογικές επιδράσεις του μεταβολισμού των χολικών οξέων. Στις μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων, στις οποίες το χολικό οξύ συγχωρήθηκε με χοληστερόλη, έχουν αναφερθεί αυξημένο ηπατικό βάρος και χολόλιθοι.

Μετά από τη χορήγηση χολικού οξέος για 30 ημέρες σε αρουραίους, σε δόση τετραπλάσια περίπου της θεραπευτικής δόσης, παρατηρήθηκε ελαφρώς αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένη

αγγειοσυσπαστική απόκριση στη νοραδρεναλίνη, σε συνδυασμό με μειωμένα επίπεδα αλδοστερόνης και αυξημένα επίπεδα κορτικοστερόνης, χωρίς όμως να παρατηρηθούν ανεπιθύμητες κλινικές ενδείξεις.

Το χολικό οξύ δεν είναι μεταλλαξιογόνο· ωστόσο, η συγχορήγηση χολικού οξέος και παραγόντων με γνωστή καρκινογόνο δράση έχει συσχετιστεί με αύξηση σχηματισμού όγκων συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με καρκινογόνους παράγοντες. Το γεγονός αυτό κατατάσσει το χολικό οξύ μεταξύ των υποκινητών ογκογένεσης και θεωρείται ότι δρα μέσω του υπερπολλαπλασιασμού του επιθηλίου του παχέος εντέρου και του ορθού παρουσία δευτερογενών χολικών οξέων.

Η χορήγηση εφάπαξ δόσης χολικού οξέος ενδοφλεβίως σε κυοφορούντα θηλυκά πρόβατα σε όψιμη κύηση κατέδειξε ότι η συστηματική έκθεση του κυήματος στο χολικό οξύ δεν είχε επίδραση ούτε στη μητέρα ούτε στα κυήματα, πέραν της αύξησης των πρόωρων τοκετών. Η συνάφεια των δεδομένων στα ζώα σε ό,τι αφορά την ασφάλεια της θεραπείας με χολικό οξύ είναι αβέβαιη λόγω της υψηλής μεταβλητότητας που παρατηρείται στην ομοιόσταση των χολικών οξέων στα διάφορα είδη ζώων. Οι αλκοόλες της χολής και τα χολικά οξέα παρουσιάζουν εντυπωσιακές δομικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων ειδών ζώων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη επικαλυμμένη με οξείδιο του πυριτίου
Στεατικό μαγνήσιο

Κέλυφος καψακίου 250 mg

Ζελατίνη

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Μελάνι

Στιλβωτικά κόμμεα λάκκας (E904)

Προπυλενογλυκόλη (E1520)

Ισχυρό διάλυμα αμμωνίας (E527)

Υδροξείδιο του καλίου (E525)

Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 3 μηνών μετά το άνοιγμα της φιάλης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε το προϊόν στην αρχική του συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκή φιάλη 185 ml από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας σφραγισμένο με λευκό δακτύλιο ασφαλείας για τα παιδιά διαμέτρου 38 mm, με λευκό βιδωτό αυλακωτό πώμα από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας και εσωτερικό αεροστεγές κάλυμμα (χαρτόνι, κερί και φύλλο αλουμινίου). Μεγέθη συσκευασίας: 90 καψάκια

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό

Για βρέφη και παιδιά που δεν μπορούν να καταπιούν καψάκια, το καψάκιο μπορεί να ανοίγεται προσεκτικά και το περιεχόμενο να αναμειγνύεται με τροφή. Για τα νεαρά βρέφη το περιεχόμενο μπορεί να αναμειγνύεται με σκόνη γάλακτος για βρέφη, αντλημένο μητρικό γάλα ή αλεσμένα φρούτα, ενώ για βρέφη και παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών χορηγείται αναμειγμένο με μαλακή τροφή όπως πουρέ πατάτας ή αλεσμένο μήλο. Το μείγμα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Η ανάμειξη του περιεχομένου του καψακίου έχει ως στόχο να καλύπτει τη δυσάρεστη γεύση που αποκτά το προϊόν μετά το άνοιγμα του καψακίου. Ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη συμβατότητα ή τη γευστικότητα της τροφής. Το περιεχόμενο του καψακίου παραμένει αναλλοίωτο μέσα στο γάλα ή στην τροφή με τη μορφή λεπτών κόκκων.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/895/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

20 του Νοέμβρη 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

<{ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Γαλλία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2.).

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέσει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν εντός 6 μηνών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στη συνέχεια, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως περιγράφονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας, και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων·
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους/κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύνανται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Πριν από τη θέση του φαρμάκου σε κυκλοφορία σε έκαστο κράτος μέλος, ο ΚΑΚ σχεδιάζει το τελικό εκπαιδευτικό υλικό σε συνεννόηση με την αρμόδια αρχή του εκάστοτε κράτους μέλους. Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι τη στιγμή της θέσης σε κυκλοφορία όλοι οι ιατροί που αναμένεται να συνταγογραφήσουν το προϊόν έχουν ενημερωθεί σχετικά με την ορθή και ασφαλή χρήση του.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα για τους γιατρούς πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος
- Πληροφορίες σχετικά με:
 - Τον υπολογισμό της κατάλληλης δόσης και την ανάγκη ενημέρωσης των φροντιστών σχετικά με τον ορθό τρόπο χορήγησης του προϊόντος
 - Τα συμπτώματα και τις ενδείξεις υπερδοσολογίας και τη διαχείριση αυτών

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Παρακολούθηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που λαμβάνουν το Kolbam από μητρώο ασθενών, για το οποίο λεπτομέρειες παρατίθενται στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου. Το μητρώο παρακολουθεί τη συγκέντρωση δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια στη θεραπεία ενδογενών διαταραχών της πρωτογενούς σύνθεσης χολικών οξέων σε βρέφη, παιδιά, εφήβους και ενήλικες που οφείλονται σε ελλείψεις της 27-υδροξυλάσης στερολών (που εκδηλώνεται ως εγκεφαλοτενοντώδης ξανθωμάτωση, CTX), της 2- (ή άλφα-) μεθυλακυλοσυνένζυμο Α ρακεμάσης (AMACR) και της 7α-υδροξυλάσης της χοληστερόλης (CYP7A1). Οι αναφορές σχετικά με την πρόοδο συμμετοχής στο μητρώο θα υποβάλλονται με τις ΕΠΠΑ και τις ετήσιες επαναξιολογήσεις. Η πρόοδος και τα αποτελέσματα από το μητρώο θα αποτελούν τη βάση των ετήσιων επαναξιολογήσεων της σχέσης οφέλους/κινδύνου του Kolbam.	- ΕΠΠΑ - Ετήσιες επαναξιολογήσεις

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kolbam 50 mg σκληρά καψάκια
χολικό οξύ

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 50 mg χολικού οξέος

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο.
90 καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μη μασάτε.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε το προϊόν στην αρχική του συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.
Χρησιμοποιήστε εντός 3 μηνών μετά το άνοιγμα.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να επιστρέφεται στον φαρμακοποιό σας προς απόρριψη.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/895/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Kolbam 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΤΗΣ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kolbam 50 mg σκληρά καψάκια
χολικό οξύ

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 50 mg χολικού οξέος

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο
90 καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μη μασάτε.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από του στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε το προϊόν στην αρχική του συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.
Χρησιμοποιήστε εντός 3 μηνών μετά το άνοιγμα.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να επιστρέφεται στον φαρμακοποιό σας προς απόρριψη.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/895/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kolbam 250 mg σκληρά καψάκια
χολικό οξύ

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 250 mg χολικού οξέος

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο.
90 καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μη μασάτε.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε το προϊόν στην αρχική του συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.
Χρησιμοποιήστε εντός 3 μηνών μετά το άνοιγμα.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να επιστρέφεται στον φαρμακοποιό σας προς απόρριψη.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/895/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Kolbam 250 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΤΗΣ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kolbam 250 mg σκληρά καψάκια
χολικό οξύ

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 250 mg χολικού οξέος

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο
90 καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μη μασάτε.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από του στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε το προϊόν στην αρχική του συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.
Χρησιμοποιήστε εντός 3 μηνών μετά το άνοιγμα.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να επιστρέφεται στον φαρμακοποιό σας προς απόρριψη.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/895/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Kolbam 50 mg σκληρά καψάκια
Kolbam 250 mg σκληρά καψάκια
χολικό οξύ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως να χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Kolbam και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Kolbam
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Kolbam
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Kolbam
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ KOLBAM ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Kolbam περιέχει μια ουσία που ονομάζεται χολικό οξύ.

Στο σώμα, το χολικό οξύ παράγεται φυσιολογικά στο ήπαρ και αποτελεί μέρος της χολής, ενός υγρού που βοηθά στην πέψη και απορροφά το λίπος και τις βιταμίνες από την τροφή. Το χολικό οξύ προάγει επίσης τη φυσιολογική ανάπτυξη των παιδιών. Οι ασθενείς με ορισμένους τύπους παθήσεων που είναι γνωστές ως ενδογενείς διαταραχές της σύνθεσης χολικών οξέων δεν μπορούν να παράγουν φυσιολογικά χολικό οξύ και χολή, γεγονός που οδηγεί στην παραγωγή και τη συσσώρευση μη φυσιολογικών ουσιών που βλάπτουν ενδεχομένως το ήπαρ.

Το Kolbam χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των εν λόγω «ενδογενών διαταραχών της σύνθεσης χολικών οξέων». Αναπληρώνοντας την ανεπάρκεια του χολικού οξέος διεγείρει την παραγωγή φυσιολογικής χολής και βοηθά στην πρόληψη του σχηματισμού μη φυσιολογικών ουσιών στο ήπαρ. Στα βρέφη, η θεραπεία με χολικό οξύ βοηθά στη φυσιολογική ανάπτυξη του ήπατος και του συστήματος κυκλοφορίας της χολής.

Το Kolbam μπορεί να χρησιμοποιείται από την ηλικία του ενός μηνός και οι ασθενείς που πάσχουν από τις εν λόγω ασθένειες θα χρειαστούν θεραπεία για το υπόλοιπο της ζωής τους.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ KOLBAM

Μην πάρετε το Kolbam

- σε περίπτωση αλλεργίας στο χολικό οξύ ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση που λαμβάνετε φαινοβαρβιτάλη (φάρμακο για τη θεραπεία της επιληψίας). Βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και το Kolbam».

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο γιατρός σας θα διενεργεί διάφορες εξετάσεις αίματος και ούρων σε διαφορετικές χρονικές στιγμές για να ελέγχει πώς διαχειρίζεται το σώμα σας το συγκεκριμένο φάρμακο και για να ρυθμίζει τη δόση που χρειάζεστε. Εάν βρίσκεστε σε ηλικία ανάπτυξης, εάν είστε άρρωστοι ή κυφορείτε θα χρειαστούν συχνότερες εξετάσεις.

Εάν πάσχετε από μια νόσο που ονομάζεται οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία, ο γιατρός σας ενδέχεται να πρέπει να αυξήσει τη δοσολογία χολικού οξέος.

Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει εάν για κάποιον λόγο απαιτείται να διακόψετε τη θεραπεία με το χολικό οξύ.

Παιδιά

Δεν έχουν μελετηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του χολικού οξέος σε βρέφη μικρότερα του ενός μήνα.

Ηλικιωμένοι

Δεν έχουν μελετηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του χολικού οξέος σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών.

Άλλα φάρμακα και το Kolbam

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Η φαινοβαρβιτάλη μπορεί να αναστείλει τη δράση του χολικού οξέος. Μην παίρνετε φαινοβαρβιτάλη όταν λαμβάνετε θεραπεία με χολικό οξύ. Βλ. ανωτέρω την ενότητα «Μην πάρετε το Kolbam».

Η κυκλοσπορίνη ενδέχεται να επηρεάσει τα επίπεδα του χολικού οξέος. Εάν ο γιατρός σας κρίνει απαραίτητη τη συνέχιση της λήψης κυκλοσπορίνης, θα παρακολουθεί στενά τα επίπεδα χολικών οξέων στο αίμα και στα ούρα σας και θα προσαρμόζει τη δόση του χολικού οξέος αντίστοιχα.

Τα φάρμακα για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα, όπως η χολεστυραμίνη, η κολεστιπόλη ή η κολεσεβελάμη, και ορισμένα αντιόξινα που περιέχουν αργίλιο (π.χ. προϊόντα για την ανακούφιση της δυσπεψίας), ενδέχεται να επηρεάσουν την απορρόφηση του χολικού οξέος. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει να λαμβάνετε το χολικό οξύ τουλάχιστον 5 ώρες πριν ή μετά τη λήψη του άλλου φαρμάκου.

Ακολουθώς παρατίθενται ορισμένα από τα φάρμακα που ενδέχεται να επηρεάζουν τον τρόπο με τον οποίο δρα το Kolbam:

- οιστρογόνα,
- από του στόματος αντισυλληπτικά,
- φάρμακα μείωσης των λιπιδίων όπως η κλοφιμπράτη

Τα φάρμακα αυτά αυξάνουν την παραγωγή της χοληστερόλης στο ήπαρ και, ως αποτέλεσμα, εμποδίζουν την ορθή δράση του χολικού οξέος.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το ενδεχόμενο χρήσης του χολικού οξέος μπορεί να εξεταστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εφόσον ο γιατρός κρίνει ότι τα οφέλη για την ασθενή υπερτερούν των πιθανών κινδύνων. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Μπορείτε να συνεχίσετε να θηλάζετε το μωρό σας ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με χολικό οξύ, διότι τα επίπεδα στο μητρικό γάλα θεωρούνται πολύ χαμηλά για να βλάψουν το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ KOLBAM

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση εξαρτάται από το σωματικό σας βάρος (10-15 mg ανά κιλό) και λαμβάνεται ως εφάπαξ δόση, μια φορά την ημέρα, ή διαιρεμένη σε δύο δόσεις, μία το πρωί και μία το βράδυ. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσα καψάκια θα πρέπει να λαμβάνετε και πότε.

Συνιστάται τα καψάκια να λαμβάνονται με τροφή, διότι έτσι ενδέχεται να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα του χολικού οξέος, και μειώνεται επίσης η πιθανότητα διάρροιας.

Χρήση σε παιδιά

Για τα βρέφη και τα παιδιά που δεν μπορούν να καταπιούν τα καψάκια, ανοίξτε το καψάκιο στρέφοντάς το απαλά και προσθέτοντας το περιεχόμενό του σε σκόνη γάλακτος για βρέφη, σε αντλημένο μητρικό γάλα ή σε αλεσμένα φρούτα σε κατάλληλο καθαρό περιέκτη. Το μείγμα πρέπει να χορηγείται αμέσως μόλις παρασκευάζεται.

Μέσω της ανάμειξης του περιεχομένου του καψακίου με τροφή καλύπτεται ενδεχομένως οποιαδήποτε δυσάρεστη γεύση του φαρμάκου. Το περιεχόμενο του καψακίου παραμένει αναλλοίωτο μέσα στο γάλα ή στην τροφή με τη μορφή λεπτών κόκκων.

Είναι σημαντικό να δίνετε το πλήρες περιεχόμενο του καψακίου στο βρέφος ή στο μικρό παιδί όταν δεν μπορεί να λάβει ολόκληρο το καψάκιο. Εάν το παιδί σας βγάλει από το στόμα του ή αρνηθεί να λάβει μέρος της δόσης, προσπαθήστε ξανά ώστε να του χορηγήσετε την υπολειπόμενη δόση.

Χρήση στους ενήλικες

Καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα με νερό, είτε αμέσως πριν είτε αμέσως μετά το φαγητό. Μην μασάτε τα καψάκια. Μην παίρνετε περισσότερα καψάκια από όσα σας συνέστησε ο γιατρός σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Kolbam από την κανονική

Το χολικό οξύ δεν είναι πιθανόν να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, πρέπει όμως να απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί σας λάβατε μεγαλύτερη δόση από αυτήν που σας συνταγογραφήθηκε.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Kolbam

Πάρτε την επόμενη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε, υπό την προϋπόθεση ότι απομένουν περισσότερες από 12 ώρες έως τη λήψη της επόμενης δόσης. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Kolbam

Το φάρμακο αυτό προορίζεται για μακροχρόνια χρήση. Εάν διακόψετε τη λήψη του, ενδέχεται οι μη φυσιολογικές ουσίες που θα σχηματιστούν στη χολή σας να επιστρέψουν στα επίπεδα όπου κυμαίνονταν πριν από την έναρξη της θεραπείας, προκαλώντας ενδεχομένως βλάβη στο ήπαρ σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- αίσθημα καύσου (καούρα) στο στομάχι (γαστρική παλινδρόμηση)
- διάρροια
- αδιαθεσία (αίσθημα κακουχίας)
- κιτρινωπό χρώμα στο δέρμα (ίκτερος)
- δερματικές βλάβες
- ήπια ναυτία
- αίσθηση μούδιασματος που μοιάζει με τσίμπημα από καρφίτσες (ήπια περιφερική νευροπάθεια)

Ανεπιθύμητες ενέργειες μη γνωστής συχνότητας (δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (τρανσαμινάσες ορού)
- Χολόλιθοι
- Ελαφρύ μούδιασμα (κνησμός)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΕ ΤΟ KOLBAM

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην εξωτερική συσκευασία και στην ετικέτα της φιάλης μετά την ένδειξη «EXP/ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε το προϊόν στην αρχική του συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Χρησιμοποιήστε εντός 3 μηνών μετά το άνοιγμα.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΚΑΙ ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Kolbam

- Η δραστική ουσία είναι το χολικό οξύ.
Kolbam 50 mg: Κάθε καψάκιο περιέχει 50 mg χολικού οξέος.
Kolbam 250 mg: Κάθε καψάκιο περιέχει 250 mg χολικού οξέος.
- Τα άλλα συστατικά είναι :
Περιεχόμενο καψακίου:
 - Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη επικαλυμμένη με οξείδιο του πυριτίου
 - Στεατικό μαγνήσιο

Κέλυφος καψακίου:

- Ζελατίνη
- Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Το Kolbam 50 mg περιέχει επίσης κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

Μελάνι

- Στιλβωτικά κόμμεα λάκκας (E904)
- Προπυλενογλυκόλη (E1520)
- Ισχυρό διάλυμα αμμωνίας (E527)
- Υδροξείδιο του καλίου (E525)
- Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Εμφάνιση του Kolbam και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Kolbam διατίθεται σε μορφή σκληρών καψακίων. Κάθε καψάκιο περιέχει μια λευκή σκόνη. Τα καψάκια των 50 mg έχουν πορτοκαλί χρώμα (Μαύρο αποτύπωμα "ASK001" και "50 mg").. Τα καψάκια των 250 mg έχουν λευκό χρώμα (Μαύρο αποτύπωμα "ASK002" και "250 mg").. Οι συσκευασίες περιέχουν 90 καψάκια.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Γαλλία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις ΗΗμήναςΕΕΕΕ.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο για το φάρμακο αυτό και το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης θα ενημερώνεται αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ