

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Chenodeoxycholic acid Lediand 250 mg tvrde kapsule

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 250 mg kenodeoksikolatne kiseline.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Kapsula veličine 0, dužine 21,7 mm sa žutim tijelom i narančastom kapicom, sadrži bijeli komprimirani prah.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Kenodeoksikolatna kiselina indicirana je za liječenje urođenih grešaka sinteze primarne žučne kiseline uzrokovanih nedostatkom sterol 27-hidroksilaze (što se iskazuje kao cerebrotendinozna ksantomatoza (engl. *cerebrotendinous xanthomatosis*, CTX)) kod dojenčadi, djece i adolescenata starosti od 1 mjeseca do 18 godina te kod odraslih.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju započeti i nadzirati liječnici koji imaju iskustva u liječenju CTX-a ili urođenih grešaka sinteze primarne žučne kiseline.

Tijekom početka liječenja i prilagođavanja doze, razine kolestanola u serumu i/ili žučnih alkohola u urinu treba nadzirati svaka 3 mjeseca do metaboličke kontrole, a nakon toga jednom godišnje. Treba odabrati najnižu dozu kenodeoksikolatne kiseline koja učinkovito snižava razinu serumskog kolestanola i/ili žučnih alkohola u urinu na raspon normalnih vrijednosti. Funkciju jetre treba također pratiti. Istodobni porast jetrenih enzima iznad normalnih razina može ukazivati na predoziranje. Nakon razdoblja uvođenja liječenja, kolestanol, žučne alkohole u urinu te funkciju jetre treba određivati najmanje jednom godišnje, te po potrebi prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.4). Dodatne ili češće pretrage možda će trebati napraviti kako bi se pratilo liječenje za vrijeme perioda brzog rasta, istodobne bolesti ili trudnoće (vidjeti dio 4.6).

U slučaju ustrajnog izostanka odgovora na monoterapijsko liječenje kenodeoksikolatnom kiselinom treba razmotriti druge načine liječenja.

### Doziranje

#### *Odrasli*

Početna doza kod odraslih je 750 mg na dan, u tri podijeljene doze pod uvjetom da je to dovoljno za

normaliziranje serumskog kolestanola i/ili žučnih alkohola u urinu. Dnevna doza se može naknadno povećati za 250 mg do maksimalno 1000 mg na dan ako serumski kolestanol i/ili žučni alkoholi u urinu ostanu povišeni.

#### *Pedijatrijska populacija (1 mjesec – 18 godina)*

Početna doza za djecu je 5 mg/kg na dan u tri podijeljene doze. Kada izračunata doza nije višekratnik 250 mg, treba odabrati najbližu dozu koja je ispod maksimuma od 15 mg/kg na dan, pod uvjetom da je dovoljna za normaliziranje serumskog kolestanola i/ili žučnih alkohola u urinu.

#### *Novorođenčad mlađa od mjesec dana*

Sigurnost i djelotvornost u novorođenčadi mlađe od jednog mjeseca nisu ustanovljene. Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti (vidjeti dio 4.8).

#### *Propuštena doza*

Ako se propusti doza, bolesnik treba uzeti sljedeću dozu u planirano vrijeme. Ne smije se uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena doza.

#### *Posebne populacije*

##### Stariji bolesnici ( $\geq 65$ godina)

Nije potrebno prilagoditi dozu.

##### Oštećenje bubrega

Nema podataka o bolesnicima s oštećenjem bubrega. Međutim, te bolesnike treba pažljivo nadzirati, a dozu titrirati prema individualnim potrebama.

##### Oštećenje jetre

Nema podataka o bolesnicima s oštećenjem jetre. Međutim, te bolesnike treba pažljivo nadzirati, a dozu titrirati prema individualnim potrebama.

#### Način primjene

Peroralna primjena. Kapsule s kenodeoksikolatnom kiselinom mogu se uzimati s hranom ili bez nje. Tvrde kapsule treba uzeti cijele s dovoljno vode i otprilike u isto vrijeme svaki dan.

Za dojenčad i djecu koja ne mogu progutati kapsule, kapsule se mogu pažljivo otvoriti i sadržaj dodati u 8,4 %-tnu otopinu natrijevog hidrogenkarbonata, vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Praćenje

Nakon razdoblja uvođenja liječenja, kolestanol, žučne alkohole u urinu te funkciju jetre treba određivati najmanje jednom godišnje, te po potrebi prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.2). Možda će trebati napraviti dodatne ili češće pretrage kako bi se pratilo liječenje za vrijeme perioda brzog rasta, istodobne bolesti ili trudnoće (vidjeti dio 4.6).

#### Istodobna primjena kenodeoksikolatne kiseline s drugim lijekovima

Ne preporučuje se istodobna primjena s ciklosporinom, sirolimusom i fenobarbitalom, vidjeti dio 4.5 za dodatne informacije.

Kolestipol ili antacide koji sadrže aluminijev hidroksid i/ili smektit treba uzeti ili 2 sata prije ili nakon uzimanja kenodeoksikolatne kiseline, vidjeti dio 4.5 za dodatne informacije.

Kenodeoksikolatnu kiselinu treba uzeti ili jedan sat prije ili 4 – 6 sati nakon uzimanja kolestiramina, vidjeti dio 4.5 za dodatne informacije.

Ne preporučuje se istodobna primjena s oralnim kontracepcijskim sredstvima, vidjeti dio 4.5 za dodatne informacije. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije, vidjeti dio 4.6 za dodatne informacije.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija između kenodeoksikolatne kiseline i istodobno primijenjenih lijekova nisu provedena na bolesnicima koji imaju CTX.

##### Kolestipol i antacidi

Kenodeoksikolatna kiselina ne smije se primjenjivati zajedno s kolestipolom ili antacidima koji sadrže aluminijev hidroksid i/ili smektit (aluminijev oksid) jer ti pripravci vežu djelatnu tvar kenodeoksikolatnu kiselinu u crijevima i tako sprječavaju njezinu reapsorpciju i djelotvornost. Ako je potrebno uzeti lijek koji sadrži jednu od navedenih djelatnih tvari, treba ga uzeti 2 sata prije ili nakon uzimanja kenodeoksikolatne kiseline.

##### Kolestiramin

Kenodeoksikolatna kiselina ne smije se primjenjivati zajedno s kolestiraminom jer veže kenodeoksikolatnu kiselinu u crijevima i tako sprječava njezinu reapsorpciju i djelotvornost. Ako je potrebno uzeti kolestiramin, onda kenodeoksikolatnu kiselinu treba uzeti ili jedan sat prije ili 4 – 6 sati nakon uzimanja kolestiramina.

##### Ciklosporin i sirolimus

Pokazalo se da ciklosporin smanjuje sintezu kenodeoksikolatne kiseline tako što inhibira CYP27A1 i povećava aktivnost HMG-CoA reduktaze. Sličan učinak na CYP27A1, iako u višim dozama, uočen je i sa sirolimusom. Treba izbjegavati istodobnu primjenu kenodeoksikolatne kiseline i ciklosporina ili sirolimusa. Ako se smatra da je primjena ciklosporina ili sirolimusa nužna, treba pažljivo pratiti razine žučnih alkohola u serumu i urinu, te sukladno tome prilagoditi dozu kenodeoksikolatne kiseline.

##### Fenobarbital

Istodobna primjena kenodeoksikolatne kiseline i fenobarbitala povećava aktivnost HMG-CoA reduktaze i stoga poništava jedan od farmakodinamičkih učinaka kenodeoksikolatne kiseline u CTX-u. Ako se smatra da je primjena fenobarbitala nužna, treba pažljivo pratiti razine žučnih alkohola u serumu i urinu, te sukladno tome prilagoditi dozu kenodeoksikolatne kiseline.

##### Oralni kontraceptivi

Primjena oralnih kontraceptiva smanjuje količinu kenodeoksikolatne kiseline u tijelu. Prema tome, oralni kontraceptivi mogu pogoršati prisutni nedostatak i poništiti učinkovitost kenodeoksikolatne kiseline u CTX-u. Ne preporučuje se istodobna primjena s oralnim kontraceptivima.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije. Primjena oralnih kontraceptiva ne preporučuje se u bolesnica koje uzimaju kenodeoksikolatnu kiselinu, vidjeti dio 4.5 za dodatne informacije.

### Trudnoća

Pokazalo se da bolesnice s CTX-om i visokom razinom kolestanola imaju štetne ishode za vrijeme trudnoće. U literaturi su zabilježene dvije unutar maternične smrti kod majki s CTX-om. U literaturi su također zabilježene dvije trudnoće kod majki s CTX-om koje su rezultirale nedonoščadi s dokazima unutar materničnog zastoja rasta. Podataka o uporabi kenodeoksikolatne kiseline kod trudnica nema ili su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su da postoji reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti kenodeoksikolatnu kiselinu tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se kenodeoksikolatna kiselina/metaboliti u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja kenodeoksikolatnom kiselinom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

### Plodnost

Kenodeoksikolatna kiselina je endogena žučna kiselina koja se koristi kao nadomjesna terapija i očekuje se da neće imati nikakav učinak na plodnost pri terapijskim dozama.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kenodeoksikolatna kiselina ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave kod bolesnika (i odraslih i djece) koji primaju kenodeoksikolatnu kiselinu uglavnom su blage do umjerene težine, glavne reakcije koje su primijećene navedene su u donjoj tablici. Nuspojave su bile prolazne i nisu ometale liječenje.

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave su klasificirane prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava, prema sljedećim skupinama učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Preporučeni izraz	Učestalost
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija	nepoznato
Poremećaji jetre i žuči	nuspojave vezane uz jetru	nepoznato

#### Opis izabranih nuspojava

U dva neintervencijska ispitivanja s kenodeoksikolatnom kiselinom prijavljene su ukupno tri nuspojave kod tri od 63 bolesnika (sigurnosna populacija). Niti jedna od tri nuspojave nije bila ozbiljna. U jednom slučaju došlo je blage povremene konstipacije kod odrasle osobe i u jednom slučaju kod djeteta. Jedan slučaj nuspojave vezane uz jetru se dogodio kod dva tjedna starog dojenčeta kojem je dijagnosticiran CTX i opisan je u donjem odjeljku.

#### Pedijatrijska populacija

U dva neintervencijska ispitivanja s kenodeoksikolatnom kiselinom, kenodeoksikolatnom kiselinom je liječeno ukupno 14 pedijatrijskih bolesnika s CTX-om: 1 dojenče (0 do < 2 godine), 6 djece (2 do < 12 godina) i 7 adolescenata (12 do < 18 godina). Svi pedijatrijski bolesnici primali su 15 mg/kg na dan kao početnu dozu.

Jedino dojenče koje je bilo uključeno u ispitivanje imalo je povišene rezultate na testovima funkcije jetre unutar 6 tjedana od početka liječenja. Funkcija jetre dojenčeta se normalizirala nakon privremenog prestanka liječenja kenodeoksikolatnom kiselinom. Nadomještanje kenodeoksikolatne kiseline ponovno je započeto i nastavljeno nižom dozom od 5 mg/kg na dan bez daljnjih komplikacija.

Ovaj slučaj nuspojave vezane uz jetru kod dojenčeta pojavio se s višestrukim zbunjujućim čimbenicima (engl. *confounders*) kao što su istodobna infekcija parehivirusom, istodobna primjena lijekova za koje se zna da utječu na funkciju jetre (aciklovir i fenobarbital) te prisutnost hiperbilirubinemije pri rođenju.

Prikazane informacije o sigurnosti primjene u vezi s nuspojavama vezanim uz jetru dobivene su od pedijatrijskih bolesnika. Radi rijetkih slučajeva CTX-a, literatura na raspolaganju nije dovoljna kako bi se utvrdila razlika u sigurnosti primjene kenodeoksikolatne kiseline između različitih pedijatrijskih dobnih skupina ili između pedijatrijskih bolesnika i odraslih.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Mogućnost da dođe do problema zbog predoziranja smatra se izuzetno niskom, jer je akumulacija kenodeoksikolatne kiseline malo vjerojatna zbog učinkovitog endogenog mehanizma eliminacije i izlučivanja.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: terapija za žuč i jetru, žučne kiseline i derivati, ATK oznaka: A05AA01

## Mehanizam djelovanja

Egzogena kenodeoksikolatna kiselina koristi se kao nadomjesna terapija za obnavljanje inhibicije povratnom spregom izgubljene radi nedostatka/odsustva endogene kenodeoksikolatne kiseline. Kod CTX-a, greška u genu za CYP27A1 rezultira nedostatkom mitohondrijskog enzima sterol 27-hidroksilaze. Taj nedostatak blokira sintezu primarnih žučnih kiselina kroz klasični (neutralni put) i alternativni (kiseli) put. Međutim, kolatna kiselina se još uvijek stvara kroz alternativni mikrosomski put. Krajnji rezultat je ukupna količina žučnih kiselina u tijelu kojoj znatno nedostaje kenodeoksikolatna kiselina, ali koja je prilično obogaćena kolatnom kiselinom.

U CTX-u nedostatak kenodeoksikolatne kiseline uzrokuje nedostatak povratne sprege kolesterol 7 $\alpha$ -hidroksilaze (CYP7A1) i HMG-CoA reduktaze, što vodi do povećanog stvaranja atipičnih žučnih kiselina, žučnih alkohola i kolestanola što uzrokuje patološke posljedice tog stanja. Egzogeno nadomještanje kenodeoksikolatnom kiselinom inhibira CYP7A1 (putem nuklearnog receptora, FXR) i HMG-CoA reduktazu te na taj način obnavlja inhibiciju povratnom spregom.

Primarni farmakodinamički učinci kenodeoksikolatne kiseline jesu:

1. smanjeno stvaranje kolesterola: smanjuje serumski kolestanol (djelovanje na HMG-CoA reduktazu)
2. smanjeno stvaranje kolestanola: smanjuje serumski kolestanol (djelovanje na HMG-CoA reduktazu i CYP7A1)
3. smanjeno stvaranje atipičnih žučnih alkohola i žučnih kiselina: kroz obnavljanje inhibicije povratnom spregom u sintezi primarnih žučnih kiselina (djelovanje na CYP7A1).

## Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost ispitane su u dva retrospektivna ispitivanja u dva centra u Europi. Srednja vrijednost dobi populacije bolesnika u pivotalnom ispitivanju bila je manja, 25,8 godina, u odnosu na populaciju u potpornom ispitivanju gdje je srednja vrijednost dobi bila 35 godina, što se također odrazilo na razinu onesposobljenosti prisutnu u dvije kohorte prije početka liječenja, s time da je u potpornom ispitivanju bio veći stupanj onesposobljenosti na početku ispitivanja.

U glavnom ispitivanju CDCA-STUK-15-001 liječenje bolesnika s CTX-om kenodeoksikolatnom kiselinom u dozi od 750 - 1000 mg na dan za odrasle ili 5 - 15 mg/kg na dan za dojenčad i djecu bilo je povezano sa statistički značajnim smanjenjem srednjih vrijednosti kolestanola u serumu od početnih vrijednosti do vrijednosti nakon početka liječenja u cjelokupnoj populaciji, kao i u dvije podskupine bolesnika u dobi < 21 godina ili  $\geq$  21 godina prilikom prvog liječenja. Razine žučnih alkohola u urinu su se smanjile. Rezultati na ljestvicama neurološke onesposobljenosti (Rankin i EDSS) stabilizirali su se ili su se poboljšali do zadnjeg kliničkog posjeta kod 84,6 % odnosno 76,9 % bolesnika. Srednje vrijednosti rezultata na ljestvicama Rankin i EDSS pokazale su vrlo malo povećanje (pogoršanje) od početka ispitivanja do zadnjeg kliničkog posjeta od  $0,08 \pm 0,74$  i  $0,27 \pm 1,24$  u cjelokupnoj populaciji i to povećanje nije bilo statistički značajno. Došlo je do statistički značajnog ( $p = 0,04$ ) poboljšanja (smanjenja) od  $-0,31 \pm 0,48$  u srednjoj vrijednosti rezultata na Rankin ljestvici za podskupinu dobi < 21 godine.

Znakovi i simptomi bolesti su se povukli, poboljšali ili stabilizirali kod većine bolesnika tijekom trajanja ispitivanja. Proljev je nestao kod 100 % (23/23) bolesnika koji su imali taj simptom na početku. Došlo je do povlačenja, poboljšanja ili stabilizacije kod 88,9 % (16/18) bolesnika s kognitivnim poremećajima. Epilepsija se povukla u 100 % (3/3) bolesnika, a polineuropatija se stabilizirala ili poboljšala u 100 % (11/11). Piramidalna disfunkcija se poboljšala ili stabilizirala kod 60 % (10/15), a cerebelarna disfunkcija u 88,7 % (12/14) bolesnika. Psihijatrijske poteškoće su se povukle, poboljšale ili stabilizirale kod 85,7 % (6/7) bolesnika. Međutim, simptomi parkinsonizma, rijetka manifestacija/povezanost s bolešću, koji su se pojavili kod samo 2 bolesnika za vrijeme trajanja ispitivanja, nisu odgovorili na liječenje.

U potpornom ispitivanju CDCA-STRCH-CR-14-001 liječenje bolesnika s CTX-om kenodeoksikolatnom kiselinom u dozi od 750 mg na dan davanom u medijanu trajanja od 5,75 godina bilo je povezano sa statistički značajnim smanjenjem srednjih vrijednosti serumskih razina kolestanola u usporedbi između početnih vrijednosti i bilo kojeg kasnijeg posjeta. Srednje vrijednosti razine 7 $\alpha$ -hidroksi-4-kolesten-3-ona značajno su se smanjile od početnih vrijednosti do kasnijeg 1. i 2. posjeta. Razine vitamina D i PTH-a su se smanjile od početnih vrijednosti do oba posjeta nakon liječenja, a srednje vrijednosti razine piruvata smanjile su se od početnih vrijednosti do prvog posjeta nakon liječenja. Rezultati na Rankin i EDSS ljestvici ostali su stabilni kod 61,5 % odnosno 50 % bolesnika, međutim došlo je do općenitog pogoršanja srednjih vrijednosti rezultata u odnosu na početne vrijednosti. Povećanje u mineralnoj gustoći kosti (Z-vrijednost) primijećeno je u lumbalnoj kralježnici prilikom oba posjeta nakon liječenja i kod ukupnog kuka prilikom 2. posjeta nakon liječenja. Znakovi i simptomi bolesti ostali su stabilni kod većine bolesnika. Proljev se popravio ili potpuno nestao kod 64,3 % bolesnika koji su imali taj simptom na početku ispitivanja.

Nijedan bolesnik nije imao štetne događaje vezane uz liječenje, a kenodeoksikolatna kiselina je pokazala zadovoljavajući sigurnosni profil s obzirom na rutinske sigurnosne laboratorijske parametre (hematologija i klinička biokemija).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Podaci postoje samo za odraslu populaciju.

Kenodeoksikolatna kiselina je endogena žučna kiselina kod ljudi, koja je visoko regulirana sekrecijom u žuč putem pumpi za izbacivanje i detoksifikacijom sulfatacijom. Uz sulfataciju, žučna kiselina se može također detoksificirati kroz glukuronidaciju.

Kenodeoksikolatna kiselina primijenjena peroralno apsorbira se u tankom crijevu. Reapsorpcija nije potpuna. Mali dio kenodeoksikolatne kiseline se izlučuje fecesom.

Nakon reapsorpcije u crijevu, žučna kiselina se skoro potpuno konjugira s aminokiselinama, glicinom i taurinom i nakon toga izlučuje ponovno u žuč.

U crijevu bakterije razgrađuju kenodeoksikolatnu kiselinu i njezin konjugat s glicinom ili taurinom. Dekonjugacijom nastaju slobodne žučne kiseline, oksidacijom 7-keto-litokolatna kiselina, a litokolatna kiselina (3 $\alpha$ -hidroksikolanatna kiselina) stvara se eliminacijom 7-hidroksi skupine. Iako 7-keto-litokolatna kiselina može djelomično stvarati u debelom crijevu, kao i u jetri, kenodeoksikolatnu kiselinu i ursodeoksikolatnu kiselinu (3 $\alpha$ -, 7 $\beta$ -di-hidroksikolanatna kiselina), litokolatna kiselina apsorbira se samo u malim količinama i stoga uglavnom gubi fecesom.

Biološki poluvijek kenodeoksikolatne kiseline iznosi otprilike 4 dana.

Reapsorpcija kenodeoksikolatne kiseline varira (29 % – 84 %). Nakon liječenja kenodeoksikolatnom kiselinom, endogena je sinteza primarnih žučnih kiselina, kolatne kiseline i kenodeoksikolatne kiseline inhibirana.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena formalna neklinička ispitivanja sigurnosti, međutim podaci iz literature ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti jedne doze, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, i kancerogenog potencijala.

Glodavci i primati za ispitivanja toksičnosti nemaju sposobnost djelotvorne sulfatacije za konjugaciju litokolatne kiseline, pa se radi toga kod njih pojavila hepatoksičnost. Nasuprot tome, sulfatna konjugacija litokolatne kiseline kod ljudi sprječava očitu hepatoksičnost, kao što je pokazano u ispitivanjima toksičnosti kod životinja nakon ponovljenih doza.



## Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja razvojne toksičnosti kod štakora, hrčaka i primata pokazala su odsustvo teratogenih učinaka. U ispitivanjima na rezus majmunima i babunima pokazano je da doza kenodeoksikolatne kiseline za gravidne životinje (5 – 120 mg/kg na dan za rezus majmune; 18 – 38 mg/kg na dan za babune) dovela do patologije u jetri kod fetusa u razvoju. Patološki učinci na nadbubrežne žlijezde i bubrege također su primijećeni kod fetusa rezus majmuna. Učinci na majku kod rezus majmuna, ali ne kod babuna, uključivali su pojavu proljeva, povraćanja, gubitka težine i smanjenu konzumaciju hrane.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule

kukuruzni škrob  
magnezijev stearat  
silicijev dioksid, koloidni bezvodni

#### Ovojnica kapsule

želatina  
titanijev dioksid (E 171)  
kinolinsko žuto (E 104)  
eritrozin (E 127)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Kapsule su pakirane u blistere od polivinilklorida (PVC) zatvorene aluminijskom folijom i zapakirane u kartonske kutije.

Veličina pakiranja: 100 tvrdih kapsula

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

#### Bolesnici koji ne mogu progutati kapsule

Za djecu (od 1 godine do 11 godina), adolescente (od 12 do 18 godina) i odrasle koji ne mogu progutati kapsule i/ili trebaju uzeti dozu manju od 250 mg, kapsulu se može otvoriti, sadržaj dodati u 25 ml 8,4 %-tne (1 mmol/ml) otopine natrijevog hidrogenkarbonata i pomiješati kako bi se pripremila suspenzija koja sadrži 10 mg/ml kenodeoksikolatne kiseline.

Za dojenčad (od 1 mjeseca do 11 mjeseci) kapsule se mogu otvoriti i sadržaj dodati u 50 ml 8,4 %-tne otopine natrijevog hidrogenkarbonata (1 mmol/ml) i pomiješati kako bi se pripremila suspenzija koja sadrži 5 mg/ml kenodeoksikolatne kiseline.

Sama djelatna tvar će se otopiti u otopini natrijevog hidrogenkarbonata, a budući da se neće otopiti svi dijelovi sadržaja kapsule, izgledat će kao suspenzija. Suspenziju je prilično lako pripremiti, a spremna je kad više nema vidljivih grudica ili zaostalog praška.

Pripremljena suspenzija sadrži 22,9 mg natrija po ml, što treba uzeti u obzir u bolesnika koji su na prehrani s ograničenim unosom natrija.

Preporučuje se da se ova suspenzija pripremi u ljekarni te da se roditelju daju upute kako primijeniti suspenziju.

Suspenziju treba čuvati u staklenoj bočici. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati. Suspenzija je stabilna najviše 7 dana.

Ljekarna bi trebala dati štrcaljke za usta odgovarajućeg volumena i gradacije za primjenu suspenzije. Poželjno je da na štrcaljki za usta budu naznačeni točni volumeni.

Liječnik treba dati informacije o tome koju dozu dijete treba primiti, ovisno o djetetovoj težini. Raspon doza za pedijatrijske bolesnike (od 1 mjeseca do 18 godina) iznosi 5 – 15 mg/kg na dan (vidjeti dio 4.2).

Dodatne informacije nalaze se na kraju upute o lijeku u dijelu „Informacije namijenjene samo zdravstvenim radnicima“.

#### Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Leadiant GmbH  
Liebherrstr. 22  
80538 Munich  
Njemačka  
Telefon: +49 (0)89 4111 595 00  
Telefaks: +49 (0) 89 4111 595 25  
e-mail: [info@leadiantbiosciences.com](mailto:info@leadiantbiosciences.com)

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1110/001

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 10/04/2017  
Datum posljednje obnove odobrenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtribusi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Kako bi se prikupili podaci o dugoročnoj sigurnosti i djelotvornosti kod bolesnika liječenih kenodeoksikolatnom kiselinom, nositelj odobrenja će podnijeti rezultate ispitivanja dobivene iz registra bolesnika s urođenim greškama sinteze primarne žučne kiseline uzrokovanih nedostatkom sterol 27-hidroksilaze kod dojenčadi, djece i adolescenata starosti od 1 mjeseca do 18 godina te kod odraslih.	Rezultati ispitivanja - PSUR i godišnje ponovne procjene

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Chenodeoxycholic acid Leadiant 250 mg tvrde kapsule  
kenodeoksikolatna kiselina

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 250 mg kenodeoksikolatne kiseline.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

100 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Leadiant GmbH  
Liebherrstr. 22  
80538 Munich  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1110/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Chenodeoxycholic acid Leadiant

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER PAKIRANJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Chenodeoxycholic acid Leadiant 250 mg tvrde kapsule  
kenodeoksikolatna kiselina

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Leadiant GmbH

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Chenodeoxycholic acid Leadiant 250 mg tvrde kapsule kenodeoksikolatna kiselina

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Chenodeoxycholic acid Leadiant i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Chenodeoxycholic acid Leadiant
3. Kako uzimati Chenodeoxycholic acid Leadiant
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Chenodeoxycholic acid Leadiant
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Chenodeoxycholic acid Leadiant i za što se koristi

Kapsule lijeka Chenodeoxycholic acid Leadiant sadrže tvar koja se zove kenodeoksikolatna kiselina. Tu tvar obično stvara jetra iz kolesterola. Dio je žuči, tekućine koja pomaže probavljanje masnoća i vitamina iz hrane. Bolesnici s rijetkom bolešću koja se zove cerebrotendinozna ksantomatoza (CTX) ne mogu stvarati kenodeoksikolatnu kiselinu, a to dovodi do nakupljanja masnih naslaga u raznim dijelovima tijela. To može uzrokovati štetu na tim mjestima.

Kapsule lijeka Chenodeoxycholic acid Leadiant liječe CTX tako što nadomještaju kenodeoksikolatnu kiselinu, što sprječava nakupljanje masnih naslaga.

Kapsule lijeka Chenodeoxycholic acid Leadiant mogu se koristiti od dobi od 1 mjeseca, a bolesnici s CTX-om će se trebati liječiti cijeli život.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Chenodeoxycholic acid Leadiant

##### Nemojte uzimati Chenodeoxycholic acid Leadiant

- ako ste alergični na kenodeoksikolatnu kiselinu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

##### Upozorenja i mjere opreza

Chenodeoxycholic acid Leadiant treba koristiti uz nadzor liječnika. Za vrijeme liječenja, Vaš liječnik će obaviti testove krvi i urina kako bi pratio Vaš odgovor na ovaj lijek te prilagodio dozu ako je potrebno. Ako brzo rastete, ako ste bolesni (imate npr. tegobe s jetrom) ili ste trudni, možda će testove trebati provoditi češće. Liječnik će Vam reći ako iz nekog razloga morate prekinuti liječenje lijekom Chenodeoxycholic acid Leadiant.

### **Novorođenčad (mlada od mjesec dana)**

Sigurnost i djelotvornost lijeka Chenodeoxycholic acid Leadiant nisu ispitane u novorođenčadi mlađe od mjesec dana.

### **Drugi lijekovi i Chenodeoxycholic acid Leadiant**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Sljedeći lijekovi mogu utjecati na razine lijeka Chenodeoxycholic acid Leadiant:

- ciklosporin i sirolimus (lijekovi koji se koriste za potiskivanje imunološkog sustava)
- fenobarbital (lijek koji se koristi za epilepsiju)

Ako Vaš liječnik smatra da je neophodno da uzimate ciklosporin, sirolimus ili fenobarbital, on će pažljivo pratiti rezultate testova krvi i mokraće te će prilagoditi dozu lijeka Chenodeoxycholic acid Leadiant ako je potrebno.

Oralna kontracepcija može utjecati na to kako Chenodeoxycholic acid Leadiant djeluje i učiniti je manje učinkovitom. Nije preporučljivo uzimati oralnu kontracepciju dok uzimate lijek Chenodeoxycholic acid Leadiant. Razgovarajte sa svojim liječnikom o odgovarajućim metodama kontracepcije.

Sljedeći lijekovi mogu umanjiti učinak lijeka Chenodeoxycholic acid Leadiant:

- kolestiramin, kolestipol (takozvani sekvestranti žučne kiseline)
- lijekovi za žgaravicu (antacidi) koji sadrže aluminijev hidroksid i/ili smektit (aluminijev oksid).

Ako trebate uzimati kolestiramin, onda uzmite lijek Chenodeoxycholic acid Leadiant ili jedan sat prije ili 4 – 6 sati nakon uzimanja kolestiramina.

Kolestipol ili lijekove protiv žgaravice uzmite 2 sata prije ili 2 sata nakon uzimanja lijeka Chenodeoxycholic acid Leadiant.

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako uzimate neke od tih lijekova.

### **Trudnoća**

Ne preporučuje se uzimati lijek Chenodeoxycholic acid Leadiant tijekom trudnoće jer može postojati rizik za Vaše nerođeno dijete. Ako mislite da ste trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

### **Dojenje**

Nije poznato izlučuje li se lijek Chenodeoxycholic acid Leadiant u majčino mlijeko. Kažite liječniku ako dojite ili to planirate. Liječnik će Vam pomoći odlučiti hoćete li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Chenodeoxycholic acid Leadiant uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom Chenodeoxycholic acid Leadiant za majku.

### **Kontracepcija u žena**

Žene koje mogu zatrudnjeti trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju dok uzimaju lijek Chenodeoxycholic acid Leadiant. Oralna kontracepcija se ne preporučuje (pogledajte „Drugi lijekovi i Chenodeoxycholic acid Leadiant“). Razgovarajte sa svojim liječnikom o odgovarajućim metodama kontracepcije.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ne očekuje se da će Chenodeoxycholic acid Leadiant utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

## **3. Kako uzimati Chenodeoxycholic acid Leadiant**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Uobičajena početna doza za odrasle je jedna kapsula od 250 mg tri puta na dan. Maksimalna doza je jedna kapsula od 250 mg četiri puta na dan. Kapsule treba progutati cijele s vodom i otprilike u isto vrijeme svaki dan. Kapsule možete uzeti s hranom ili bez nje. Liječnik može odlučiti povećati Vašu dozu ovisno o tome kako Vaše tijelo reagira na liječenje. Liječnik će Vam reći koliko kapsula trebate uzeti i kada ih trebate uzeti.

#### **Primjena u djece i adolescenata (u dobi od mjesec dana do 18 godina)**

Za novorođenčad, djecu i adolescente doza će se izračunati prema djetetovoj težini. Početna doza izračunat će se kao 5 mg po kg na dan. Maksimalna doza za djecu je 15 mg po kg na dan. Liječnik će odlučiti koliko puta i u koje vrijeme Vaše dijete treba primiti dozu (doze) da bi dobilo ukupnu dozu za taj dan. Liječnik može promijeniti dozu ovisno o tome kako Vaše dijete reagira na liječenje.

Za novorođenčad, djecu i one koji ne mogu progutati kapsule i/ili trebaju primiti dozu manju od 250 mg, kapsula se može otvoriti i sadržaj pomiješati s 8,4 %-tnom otopinom natrijevog hidrogenkarbonata. Djelatna tvar otopit će se u otopini natrijevog hidrogenkarbonata. Budući da se neće otopiti svi dijelovi kapsule, izgledat će kao mješavina. Tu mješavinu mogu Vam pripremiti i dati u ljekarni. Mješavina mora biti u staklenoj bočici i možete je čuvati do 7 dana. Mješavinu nemojte odlagati u hladnjak ili zamrzavati. Liječnik ili ljekarnik dat će Vam upute koliko i kako često Vaše dijete treba primiti mješavinu. Mješavina sadrži natrij, stoga recite liječniku ako ste na prehrani s ograničenim unosom soli.

#### **Ako uzmete više lijeka Chenodeoxycholic acid Leadiant nego što ste trebali**

Chenodeoxycholic acid Leadiant najvjerojatnije neće uzrokovati ozbiljne nuspojave. Obratite se svom liječniku za savjet ako Vi ili Vaše dijete uzmete više lijeka nego što Vam je propisano.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Chenodeoxycholic acid Leadiant**

Preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu u vrijeme kada biste je i inače uzeli. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

#### **Ako prestanete uzimati Chenodeoxycholic acid Leadiant**

Ovaj lijek je za dugoročnu uporabu. Nemojte prestati uzimati Chenodeoxycholic acid Leadiant ako prije toga niste razgovarali sa svojim liječnikom. Ako prestanete uzimati ovaj lijek, Vaši simptomi se mogu pogoršati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

#### **Nuspojave nepoznate učestalosti (ne može se odrediti iz dostupnih podataka)**

- zatvor
- tegobe s jetrom.

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Chenodeoxycholic acid Leadiant**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blister pakiranju iza oznake „Rok valjanosti“/„EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što sadrži Chenodeoxycholic acid Leadiant**

- Djelatna tvar je kenodeoksikolatna kiselina. Jedna kapsula sadrži 250 mg kenodeoksikolatne kiseline.
- Drugi sastojci su:  
Sadržaj kapsule: kukuruzni škrob, magnezijev stearat, silicijev dioksid koloidni bezvodni.  
Ovojnica kapsule: želatina, titanijev dioksid (E 171), kinolinsko žuto (E 104), eritrozin (E 127).

### **Kako izgleda Chenodeoxycholic acid Leadiant i sadržaj pakiranja**

Chenodeoxycholic acid Leadiant dobiva se u obliku tvrdih kapsula veličine 0, duljine 21,7 mm. Kapsule se sastoje od žutog tijela i narančaste kapice, i sadrže bijeli komprimirani prah.

Lijek Chenodeoxycholic acid Leadiant dostupan je u blister pakiranjima koja sadrže 100 tvrdih kapsula.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Leadiant GmbH  
Liebherrstr. 22  
80538 Munich  
Njemačka  
e-mail: [info@leadiantbiosciences.com](mailto:info@leadiantbiosciences.com)

### **Proizvođač**

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

### **Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.



---

## Informacije namijenjene samo zdravstvenim radnicima

### *Priprema suspenzije kenodeoksikolatne kiseline*

Za djecu i adolescente (od 1 godine do 18 godina) kao i za odrasle koji ne mogu progutati kapsule i/ili trebaju uzeti dozu manju od 250 mg, kapsule se mogu otvoriti i sadržaj dodati u 25 ml 8,4 %-tne (1 mmol/ml) otopine natrijevog hidrogenkarbonata kako bi se pripremila suspenzija koja sadrži 10 mg/ml kenodeoksikolatne kiseline.

Za dojenčad (od 1 mjeseca do 11 mjeseci) kapsule se mogu otvoriti i sadržaj dodati u 50 ml 8,4 %-tne otopine natrijevog hidrogenkarbonata (1 mmol/ml) kako bi se pripremila suspenzija koja sadrži 5 mg/ml kenodeoksikolatne kiseline.

Miješajte dok sav prašak ne bude suspendiran. Pažljivo sastružite prašak sa stijenki zdjelice natrag u mješavinu i miješajte (otprilike 5 minuta) kako biste bili sigurni da nema grudica. Mješavina je spremna kada nema vidljivih grudica ili praška.

Pripremljena suspenzija sadrži 22,9 mg natrija po ml, što treba uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

Preporučuje se da se ova suspenzija pripremi u ljekarni, te da se daju upute roditelju kako primijeniti suspenziju.

Suspenziju treba čuvati u staklenoj bočici. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati. Suspenzija je tada stabilna najviše 7 dana.

Ljekarna bi trebala dati i štrcaljke za usta odgovarajućeg volumena i gradacije za primjenu suspenzije. Poželjno je da na štrcaljki za usta budu naznačeni točni volumeni.

Na bočici bi trebala biti naljepnica ljekarne na kojoj piše ime bolesnika, upute za doziranje, datum do kad je potrebno upotrijebiti lijek, naziv lijeka i sve druge informacije potrebne da bi bila u skladu s nacionalnim ljekarničkim propisima.

Liječnik treba dati informacije o tome koju dozu dijete treba primiti, ovisno o djetetovoj težini. Raspon doza za pedijatrijske bolesnike (od 1 mjeseca do 18 godina) iznosi 5 – 15 mg/kg na dan.

*Izračunavanje doze (djeca 1 – 11 godina, adolescenti 12 – 18 godina i odrasli) suspenzije koja sadrži **10 mg/ml** kenodeoksikolatne kiseline*

Dnevna doza:	$(\text{težina u kg}) \times (\text{doza u mg/kg}) = \text{dnevna doza u mg}$
Podijeljena doza*	$\frac{(\text{dnevna doza u mg})}{(\text{učestalost doze})} = \text{podijeljena doza u mg}$
Volumen za primjenu:	$\frac{(\text{podijeljena doza u mg} \times \mathbf{1\ ml})}{\mathbf{10\ mg}} = \text{količina suspenzije koju treba dati}$
Primjer:	<p>Bolesnik od <b>10 kg</b> na dozi od <b>15 mg/kg</b> kenodeoksikolatne kiseline</p> <p>ukupna dnevna doza =  <math>10\ \text{kg} \times 15\ \text{mg/kg} = 150\ \text{mg}</math></p> <p>podijeljena doza kada se daje tri puta dnevno =  <math>\frac{150\ \text{mg}}{3} = 50\ \text{mg}</math></p> <p>odgovarajuća količina suspenzije koju treba dati =  <math>\frac{(50\ \text{mg} \times \mathbf{1\ ml})}{\mathbf{10\ mg}} = \mathbf{5\ ml}</math></p>
*Broj podijeljenih doza ovisi o savjetu liječnika.	

*Izračunavanje doze (dojenčad 1 mjesec – 11 mjeseci) suspenzije koja sadrži **5 mg/ml** kenodeoksikolatne kiseline*

Dnevna doza:	$(\text{težina u kg}) \times (\text{doza u mg/kg}) = \text{dnevna doza u mg}$
Podijeljena doza*	$\frac{(\text{dnevna doza u mg})}{(\text{učestalost doze})} = \text{podijeljena doza u mg}$
Volumen za primjenu:	$\frac{(\text{podijeljena doza u mg}) \times \mathbf{1\ ml}}{\mathbf{5\ mg}} = \text{količina suspenzije koju treba dati}$
Primjer:	<p>Bolesnik od <b>3 kg</b> na dozi od <b>5 mg/kg</b> kenodeoksikolatne kiseline</p> <p>ukupna dnevna doza =  <math>3\ \text{kg} \times 5\ \text{mg/kg} = 15\ \text{mg}</math></p> <p>podijeljena doza kada se daje tri puta dnevno =  <math>\frac{15\ \text{mg}}{3} = 5\ \text{mg}</math></p> <p>odgovarajuća količina suspenzije koju treba dati =  <math>\frac{(5\ \text{mg} \times \mathbf{1\ ml})}{\mathbf{5\ mg}} = \mathbf{1\ ml}</math></p>
*Broj podijeljenih doza ovisi o savjetu liječnika.	