

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Chenodeoxycholic acid Leadiant, 250 mg, kapsułki twarde

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg kwasu chenodeoksycholowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka twarda

Kapsułka o rozmiarze 0, mająca 21,7 mm długości, z żółtym korpusem i pomarańczowym wieczkiem, zawierająca biały sprasowany proszek.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Kwas chenodeoksycholowy jest wskazany w leczeniu wrodzonych błędów syntezy pierwotnych kwasów żółciowych, spowodowanych niedoborem 27-hydroksylazy sterolowej (co objawia się jako ksantomatoza mózgowo-ścięgniasta (CTX)) u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 1. miesiąca do 18 lat, i u osób dorosłych.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie musi być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu CTX lub wrodzonych wad syntezy pierwotnych kwasów żółciowych.

Podczas rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki należy kontrolować co 3 miesiące stężenia cholestanolu w surowicy i (lub) alkoholi żółciowych w moczu do momentu uzyskania kontroli metabolicznej, a następnie corocznie. Należy wybrać najmniejszą dawkę kwasu chenodeoksycholowego, która skutecznie zmniejsza stężenie cholestanolu w surowicy i (lub) alkoholi żółciowych w moczu do wartości mieszczących się w normie. Należy kontrolować czynność wątroby. Jednoczesne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych powyżej normalnego poziomu może wskazywać na przedawkowanie. Po okresie inicjacji stężenie cholestanolu, alkoholi żółciowych w moczu i czynność wątroby należy badać minimum corocznie, a dawkę odpowiednio dostosować (patrz punkt 4.4). Konieczne może być zainicjowanie dodatkowych lub częstszych badań w celu kontroli terapii w okresie szybkiego wzrostu, występowania chorób współistniejących i ciąży (patrz punkt 4.6).

W przypadku utrzymującego się braku odpowiedzi terapeutycznej na monoterapię kwasem chenodeoksycholowym należy rozważyć inne możliwości leczenia.

## Dawkowanie

### *Pacjenci dorośli*

Dawka początkowa u osób dorosłych wynosi 750 mg/dobę, w trzech dawkach podzielonych, pod warunkiem, że jest to wystarczające do normalizacji stężenia cholestanolu w surowicy i (lub) alkoholi żółciowych w moczu. Dawka dobową może być następnie zwiększana przyrostowo po 250 mg, maksymalnie do 1000 mg/dobę, jeśli stężenie cholestanolu w surowicy i (lub) alkoholi żółciowych w moczu pozostaje podwyższone.

### *Dzieci i młodzież (1 miesiąc–18 lat)*

Dawka początkowa u dzieci wynosi 5 mg/kg mc. na dobę, w trzech dawkach podzielonych. W przypadku, gdy obliczona dawka nie jest wielokrotnością 250 mg, należy wybrać najbliższą dawkę poniżej wartości maksymalnej 15 mg/kg mc. na dobę, pod warunkiem, że jest wystarczająca do normalizacji stężeń cholestanolu w surowicy i (lub) alkoholi żółciowych w moczu.

### *Noworodki w wieku poniżej pierwszego miesiąca życia*

Nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania u noworodków w wieku poniżej pierwszego miesiąca życia. Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa (patrz punkt 4.8).

### *Pominięcie dawki*

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### *Szczególne grupy pacjentów*

#### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Dostosowanie dawki nie jest konieczne.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Brak jest danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednak należy uważnie monitorować stan tych pacjentów, a dawkę ustalać indywidualnie.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Brak jest danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak należy uważnie monitorować stan tych pacjentów, a dawkę ustalać indywidualnie.

## Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki zawierające kwas chenodeoksycholowy można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu. Kapsułki twarde należy przyjmować w całości, popijając wystarczającą ilością wody, w przybliżeniu w tym samym czasie każdego dnia.

W przypadku niemowląt i dzieci, które nie mogą połknąć kapsułki, kapsułki można ostrożnie otworzyć, a zawartość dodać do roztworu wodorowęglanu sodu 8,4%, patrz punkt 6.6.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Kontrolowanie

Po okresie inicjacji stężenie cholestanolu, alkoholi żółciowych w moczu i czynność wątroby należy badać minimum corocznie, a dawkę odpowiednio dostosować (patrz punkt 4.2). Konieczne może być zainicjowanie dodatkowych lub częstszych badań w celu kontroli terapii w okresie szybkiego wzrostu, występowania chorób współistniejących i ciąży (patrz punkt 4.6).

##### Jednoczesne podawanie kwasu chenodeoksycholowego z innymi lekami

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z cyklosporyną, sirolimusem, fenobarbitalem, patrz punkt 4.5 w celu uzyskania dodatkowych informacji.

Kolestypol lub produkty lecznicze zobojętniające kwas solny w żołądku zawierające wodorotlenek glinu i (lub) smektyt należy przyjmować albo 2 godziny przed przyjęciem, albo po przyjęciu kwasu chenodeoksycholowego; patrz punkt 4.5, aby uzyskać dalsze szczegóły.

Kwas chenodeoksycholowy należy przyjmować albo jedną godzinę przed kolestyraminą, albo 4–6 godzin po jej przyjęciu; patrz punkt 4.5 w celu uzyskania dodatkowych informacji.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, patrz punkt 4.5 w celu uzyskania dodatkowych informacji. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji, patrz punkt 4.6 w celu uzyskania dodatkowych informacji.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

U pacjentów z CTX nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących interakcji kwasu chenodeoksycholowego z podawanymi jednocześnie produktami leczniczymi.

##### Kolestypol i produkty lecznicze zobojętniające kwas solny w żołądku

Kwasu chenodeoksycholowego nie należy podawać wraz z kolestypolem lub produktami leczniczymi zobojętniającymi solny w żołądku zawierającymi wodorotlenek glinu i (lub) smektyt (tlenek glinu), ponieważ preparaty te wiążą się z substancją czynną kwasu chenodeoksycholowego w jelicie cienkim, a tym samym zapobiegają jego ponownemu wchłanianiu i zmniejszają jego skuteczność. Jeśli konieczne jest przyjęcie produktu leczniczego zawierającego jedną z tych substancji czynnych, należy przyjmować go albo 2 godziny przed przyjęciem, albo po zażyciu kwasu chenodeoksycholowego.

##### Kolestyramina

Kwasu chenodeoksycholowego nie należy podawać wraz z kolestyraminą, ponieważ wiąże ona kwas chenodeoksycholowy w jelicie cienkim, a tym samym zapobiega jego ponownemu wchłanianiu i zmniejsza jego skuteczność. Jeśli konieczne jest przyjmowanie kolestyraminy, wówczas kwas chenodeoksycholowy należy przyjąć albo jedną godzinę przed kolestyraminą, albo 4–6 godzin po jej przyjęciu.

##### Cyklosporyna i sirolimus

Wykazano, że cyklosporyna zmniejsza syntezę kwasu chenodeoksycholowego poprzez hamowanie CYP27A1 oraz zwiększenie aktywności reduktazy HMG-CoA. Podobny wpływ na CYP27A1, choć przy wyższych dawkach, obserwuje się również w przypadku sirolimusu. Należy unikać jednoczesnego podawania kwasu chenodeoksycholowego z cyklosporyną i sirolimusem. Jeśli podawanie cyklosporyny i sirolimusu jest uważane za konieczne, należy dokładnie kontrolować stężenie alkoholu żółciowego w surowicy i moczu, a dawkę kwasu chenodeoksycholowego odpowiednio dostosować.

## Fenobarbital

Jednoczesne podawanie kwasu chenodeoksycholowego z fenobarbitem zwiększa aktywność reduktazy HMG-CoA, a tym samym przeciwdziała jednemu z działań farmakodynamicznych kwasu chenodeoksycholowego w CTX. Jeśli podawanie fenobarbitalu jest uważane za konieczne, należy dokładnie kontrolować stężenie alkoholu żółciowego w surowicy i moczu, a dawkę kwasu chenodeoksycholowego odpowiednio dostosować.

## Doustne środki antykoncepcyjne

Podawanie doustnych środków antykoncepcyjnych zmniejsza wielkość puli kwasu chenodeoksycholowego. Dlatego doustne środki antykoncepcyjne mogą nasilić podstawowy stan niedoborowy i przeciwdziałać skuteczności kwasu chenodeoksycholowego w CTX. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Nie zaleca się stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych u pacjentów przyjmujących kwas chenodeoksycholowy, patrz punkt 4.5 w celu uzyskania dodatkowych informacji.

### Ciąża

Stwierdzono występowanie niekorzystnych skutków leczenia podczas ciąży u pacjentek z CTX i dużym stężeniem cholestanolu. W literaturze odnotowano dwa zgony wewnątrzmaciczne u matki chorującej na CTX. W literaturze odnotowano również dwie ciążę u matek z CTX zakończone porodem wcześniaczym z dowodami na wystąpienie wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu. Nie istnieją dane z zakresu stosowania kwasu chenodeoksycholowego u kobiet ciężarnych lub ich liczba jest ograniczona. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozród (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania kwasu chenodeoksycholowego w czasie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas chenodeoksycholowy/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/powstrzymać się od terapii kwasem chenodeoksycholowym, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

### Płodność

Kwas chenodeoksycholowy jest endogennym kwasem żółciowym stosowanym do leczenia zastępczego i przewiduje się, że nie ma on wpływu na płodność w dawkach terapeutycznych.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Kwas chenodeoksycholowy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane u pacjentów (dorosłych i dzieci) otrzymujących kwas chenodeoksycholowy mają nasilenie zazwyczaj łagodne do umiarkowanego; główne obserwowane reakcje podano w poniższej tabeli. Zdarzenia miały charakter przemijający i nie kolidowały z terapią.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów narządów według MedDRA, używając następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Układ narządów według MedDRA	Preferowany termin	Częstość
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie	nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Działania niepożądane ze strony wątroby	nieznana

### Opis wybranych działań niepożądanych

W dwóch badaniach nieinterwencyjnych dotyczących kwasu chenodeoksycholowego zgłoszono w sumie trzy działania niepożądane, u trzech z 63 pacjentów (populacja bezpieczeństwa). Wszystkie trzy działania niepożądane nie były ciężkie. Wystąpił jeden przypadek łagodnych okresowych zaparć u osoby dorosłej oraz drugi przypadek u dziecka. Wystąpił jeden przypadek działań niepożądanych ze strony wątroby u dwutygodniowego niemowlęcia, u którego zdiagnozowano CTX, i jest to omówione w poniższym punkcie.

### Dzieci i młodzież

W dwóch badaniach interwencyjnych dotyczących kwasu chenodeoksycholowego leczono ogółem 14 dzieci z CTX za pomocą kwasu chenodeoksycholowego: 1 niemowlę (0 do  $< 2$  lat), 6 dzieci (2 do  $< 12$  lat) i 7 nastolatków (12 do  $< 18$  lat). U wszystkich pacjentów z grupy dzieci i młodzieży stosowano dawkę 15 mg/kg mc. na dobę jako dawkę początkową.

U jedyne go niemowlęcia biorącego udział w badaniu stwierdzono podwyższone wyniki testów czynnościowych wątroby w ciągu sześciu tygodni od rozpoczęcia leczenia. Czynność wątroby u noworodka uległa normalizacji po tymczasowym zakończeniu leczenia kwasem chenodeoksycholowym. Suplementację kwasu chenodeoksycholowego wznowiono i utrzymywano w niższej dawce 5 mg/kg mc. na dobę bez dalszych powikłań.

Ten przypadek działań niepożądanych ze strony wątroby u niemowlęcia był powiązany z wieloma czynnikami zakłócającymi, takimi jak współistniejące zakażenie parechowirusem, jednoczesne podawanie leków mogących mieć wpływ na czynność wątroby (acyklowir i fenobarbital) oraz obecność hiperbilirubinemii po urodzeniu.

Prezentowane informacje dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do działań niepożądanych ze strony wątroby pochodzą od dzieci i młodzieży. Ze względu na rzadkość występowania CTX dostępna literatura nie jest wystarczająca do wykrycia różnic w bezpieczeństwie podawania kwasu chenodeoksycholowego w obrębie pediatrycznych grup wiekowych lub pomiędzy dziećmi a dorosłymi.

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **4.9 Przedawkowanie**

Potencjalna szkodliwość w wyniku przedawkowania jest uważana za wyjątkowo niską, jako że nagromadzenie kwasu chenodeoksycholowego jest mało prawdopodobne z powodu skutecznego endogennego mechanizmu eliminacji i wydalania.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby, kwasy żółciowe i ich pochodne, kod ATC: A05AA01

#### Mechanizm działania

Egzogenny kwas chenodeoksycholowy jest stosowany jako terapia zastępcza w celu przywrócenia hamowania zwrotnego, którego brak spowodowany był niedoborem/brakiem endogennego kwasu chenodeoksycholowego. W CTX defekt genu CYP27A1 skutkuje powstaniem wadliwego enzymu mitochondrialnego -27-hydroksylazy sterolowej. Ten niedobór blokuje syntezę pierwotnych kwasów żółciowych za pomocą szlaku klasycznego (szlaku obojętnego) oraz szlaku alternatywnego (kwasowego). Natomiast kwas cholowy jest wciąż tworzony z wykorzystaniem alternatywnego szlaku mikrosomalnego. Wynikiem netto jest całkowita pula kwasu żółciowego, która wykazuje poważny niedobór kwasu chenodeoksycholowego, ale jest stosunkowo bogata w kwas cholowy.

W CTX niedobór kwasu chenodeoksycholowego powoduje brak sprzężenia zwrotnego ze strony 7- $\alpha$ -hydroksylazy cholesterolowej (CYP7A1) oraz reduktazy HMG-Co-A, co skutkuje zwiększeniem produkcji atypowych kwasów żółciowych, alkoholi żółciowych oraz cholestanolu, co powoduje z kolei wystąpienie patologicznych konsekwencji choroby. Dostarczenie egzogennego zamiennika kwasu chenodeoksycholowego hamuje CYP7A1 (za pośrednictwem receptora jądrowego, FXR) oraz reduktazę HMG-CoA, przywracając tym samym inhibicję sygnału zwrotnego.

Główne działania farmakodynamiczne kwasu chenodeoksycholowego to:

1. Zmniejszona produkcja cholesterolu: zmniejsza stężenie cholestanolu w surowicy (oddziaływanie na reduktazę HMG-CoA).
2. Zmniejszona produkcja cholestanolu: zmniejsza stężenie cholestanolu w surowicy (oddziaływanie na reduktazę HMG-CoA oraz CYP7A1).
3. Zmniejszona produkcja atypowych alkoholi żółciowych oraz kwasów żółciowych: poprzez przywrócenie inhibicji sprzężenia zwrotnego syntezy pierwotnych kwasów żółciowych (oddziaływanie na CYP7A1).

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo badano w dwóch badaniach retrospektywnych w dwóch ośrodkach w Europie. Średni wiek populacji pacjentów w badaniu głównym był młodszy i wynosił 25,8 roku w porównaniu do populacji badanej w badaniu towarzyszącym, gdzie wynosił 35 lat, co odzwierciedlało również poziom niepełnosprawności obecnej w obu grupach przed rozpoczęciem leczenia, przy czym

w badaniu towarzyszącym odnotowano wyższy wynik punktowy niepełnosprawności w momencie rozpoczęcia badania.

W badaniu głównym CDCA-STUK-15-001 leczenie pacjentów z CTX kwasem chenodeoksycholowym 750–1000 mg/dobę u dorosłych lub 5–15 mg/kg mc. na dobę u niemowląt i dzieci wiązało się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem średniego stężenia cholestanolu w surowicy od momentu rozpoczęcia badania do czasu po rozpoczęciu badania w ogólnej populacji oraz w dwóch podgrupach pacjentów w wieku < 21 lat lub ≥ 21 lat w momencie leczenia po raz pierwszy. Stwierdzono zmniejszenie stężenia alkoholu żółciowego w moczu. Neurologiczne punktowe skale niepełnosprawności (skala Rankina i EDSS) uległy stabilizacji lub stwierdzono poprawę wyniku do czasu aktualnej wizyty klinicznej odpowiednio u 84,6% i 76,9% pacjentów. Średnie wyniki punktowe w skalach Rankina i EDSS pokazały bardzo niewielki wzrost (pogorszenie) od momentu rozpoczęcia badania klinicznego do aktualnej wizyty klinicznej, rzędu  $0,08 \pm 0,74$  i  $0,27 \pm 1,24$  w ogólnej populacji, a wzrost ten nie był istotny statystycznie. Nastąpiła istotna statystycznie ( $p = 0,04$ ) poprawa (spadek) rzędu  $-0,31 \pm 0,48$  w średnim wyniku punktowym w skali Rankina dla podgrupy wiekowej < 21 lat.

U większości pacjentów w trakcie badania objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby ustąpiły lub stwierdzono poprawę lub stabilizację. Biegunka ustąpiła u 100% (23/23 pacjentów) pacjentów, u których występował ten objaw w momencie rozpoczęcia badania. Stwierdzono ustąpienie, poprawę lub stabilizację u 88,9% (16/18) pacjentów z zaburzeniami poznawczymi. Padaczka ustąpiła u 100% (3/3 pacjentów), a polineuropatia uległa stabilizacji lub poprawie u 100% (11/11) pacjentów. Zaburzenia piramidowe uległy poprawie lub stabilizacji u 60% (10/15), a zaburzenia dotyczące mózdzku u 88,7% (12/14) pacjentów. Upośledzenie psychiczne ustąpiło, uległo poprawie lub stabilizacji u 85,7% (6/7) pacjentów. Nie stwierdzono jednak reakcji na leczenie w odniesieniu do objawów parkinsonowskich, rzadkich manifestacji/przejawów choroby, które wystąpiły zaledwie u 2 pacjentów w trakcie badania.

W badaniu towarzyszącym CDCA-STRCH-CR-14-001 leczenie pacjentów chorujących na CTX kwasem chenodeoksycholowym w dawce 750 mg/dobę, z medianą czasu podawania rzędu 5,75 roku, wiązało się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem średniego stężenia cholestanolu w surowicy od momentu rozpoczęcia badania do jakiegokolwiek wizyty po rozpoczęciu badania. Średnie stężenia  $7\alpha$ -hydroksy-4-cholesten-3-onu uległy istotnemu zmniejszeniu od momentu rozpoczęcia badania do czasu wizyt 1 i 2 po rozpoczęciu badania. Stężenie witaminy D i PTH zmniejszyło się od momentu rozpoczęcia badania do obu wizyt po zakończeniu leczenia, a średnie stężenie pirogronianu zmniejszyło się od momentu rozpoczęcia badania do pierwszej wizyty po zakończeniu leczenia. Wyniki w skali Rankina i EDSS pozostały stabilne odpowiednio u 61,5% i 50% pacjentów, jednak nie stwierdzono ogólnego pogorszenia średniego wyniku punktowego od momentu rozpoczęcia badania. Zwiększenie gęstości mineralnej kości (wynik punktowy Z) obserwowano w odcinku lędźwiowym kręgosłupa po obu wizytach po zakończeniu leczenia oraz w całym stawie biodrowym w okresie po zakończeniu leczenia na wizycie 2 po zakończeniu leczenia. Objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby pozostały stabilne u większości pacjentów. Biegunka uległa poprawie lub ustąpiła u 64,3% pacjentów, u których występował ten objaw w momencie rozpoczęcia badania.

U żadnego z pacjentów nie stwierdzono wystąpienia związanych z leczeniem działań niepożądanych, a kwas chenodeoksycholowy wykazywał zadowalający profil bezpieczeństwa w stosunku do rutynowych badań laboratoryjnych bezpieczeństwa (hematologia i biochemia kliniczna).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Istnieją jedynie dane dotyczące populacji osób dorosłych.

Kwas chenodeoksycholowy jest endogennym kwasem żółciowym u człowieka, który jest ściśle regulowany przez jego wydzielanie do żółci za pomocą pomp eksporterowych oraz detoksykacji przez siarczanowanie. Oprócz siarczanowania kwasy żółciowe mogą być detoksyfikowane poprzez glukuronidację.



Kwas chenodeoksycholowy podawany doustnie jest wchłaniany w jelicie cienkim. Ponowne wchłanianie nie jest całkowite. Niewielka część kwasu chenodeoksycholowego jest wydalana z kałem.

Po ponownym wchłanianiu w jelitach kwas żółciowy jest prawie w całości sprzęgany z aminokwasami glicyną i tauryną, a następnie ponownie wydalany z żółcią.

W jelicie cienkim kwas chenodeoksycholowy i jego koniugat z glicyną lub tauryną są rozkładane przez bakterie. Rozprężanie skutkuje powstawaniem wolnego kwasu żółciowego, utlenianiem do postaci kwasu 7-keto-litocholowego i utworzeniem kwasu litocholowego (kwas 3 $\alpha$ -hydroksycholanowy) przez eliminację grupy 7-hydroksylowej. Podczas gdy kwas 7-keto-litocholowy może być utworzony częściowo w okrężnicy, a także w wątrobie, z przekształceniem do kwasu chenodeoksycholowego i kwasu ursodeoksycholowego (kwas 3 $\alpha$ -, 7 $\beta$ -di-hydroksycholanowy), kwas litocholowy wchłania się jedynie w niewielkim stopniu, a tym samym jest w dużej mierze wydalany z kałem.

Biologiczny okres półtrwania kwasu chenodeoksycholowego wynosi około 4 dni.

Poziom ponownego wchłaniania kwasu chenodeoksycholowego jest zmienny (29%–84%). Po przeprowadzeniu leczenia kwasem chenodeoksycholowym endogenna synteza pierwotnych kwasów żółciowych, kwasu cholowego i kwasu chenodeoksycholowego jest hamowana.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie przeprowadzono formalnych badań przedklinicznych bezpieczeństwa, jednak dane literaturowe nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi na podstawie konwencjonalnych badań toksyczności pojedynczej dawki, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności ani potencjalnego działania rakotwórczego.

Odnosnie toksyczności, gryzone i gatunki naczelnych są pozbawione wystarczającej aktywności siarczanowania do celów sprzęgania kwasu litocholowego, i w konsekwencji występowały u nich uszkodzenia wątroby. Kontrastowo, sprzęganie siarczanu kwasu litocholowego u ludzi zapobiega jawnej hepatotoksyczności, jak widać w testach toksyczności u zwierząt po podawaniu wielokrotnym.

#### Toksyczny wpływ na rozród

Badania toksykologiczne na szczurach, chomikach i naczelnych wykazały brak działania teratogenne. W badaniach prowadzonych na małpach rezus i pawianach wykazano, że dawka kwasu chenodeoksycholowego podana zwierzętom ciężarnym (na poziomie 5–120 mg/kg mc. na dobę u małp rezus i 18–38 mg/kg mc. na dobę u pawianów) powoduje wystąpienie stanu patogenicznego wątroby rozwijającego się płodu. Obserwowano również patologiczne skutki w odniesieniu do nadnerczy i nerek u płodów małp rezus. Zmiany obserwowane w odniesieniu do małp rezus, lecz nie u pawianów, to: biegunka, wymioty, utrata masy ciała i zmniejszenie spożycia pokarmów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

Skrobia kukurydziana  
Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna bezwodna

## Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żółcień chinolinowa (E 104)

Erytrozyna (E 127)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Kapsułki są pakowane w blistry z polichlorku winylu (PVC), uszczelnione folią aluminiową i pakowane w pudełka tekturowe.

Wielkość opakowania: 100 kapsułek.

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

### Pacjenci, którzy nie są w stanie połknąć kapsułki

W przypadku dzieci (w wieku od 1 roku do 11 lat), młodzieży (w wieku od 12 do 18 lat) oraz osób dorosłych mających trudności z połknięciem kapsułek i (lub) takich, które muszą przyjąć dawkę mniejszą niż 250 mg, kapsułkę można otworzyć, a jej zawartość dodać do 25 ml roztworu wodorowęglanu sodowego 8,4% (1 mmol/ml) i zmieszać, w celu uzyskania zawiesiny zawierającej kwas chenodeoksycholowy o stężeniu 10 mg/ml.

W przypadku niemowląt (w wieku od 1 do 11 miesięcy) kapsułkę można otworzyć, a jej zawartość dodać do 50 ml roztworu wodorowęglanu sodowego 8,4% (1 mmol/ml) i zmieszać, w celu uzyskania zawiesiny zawierającej kwas chenodeoksycholowy o stężeniu 5 mg/ml.

Sama substancja czynna rozpuszcza się w roztworze wodorowęglanu sodu i przyjmuje postać zawiesiny, ponieważ nie wszystkie składniki zawartości kapsułki zostaną rozpuszczone. Zawiesina tworzy się względnie łatwo i jest gotowa, gdy nie pozostały już żadne pozostałości proszku lub nie ma widocznych grudek.

Przygotowana zawiesina zawiera 22,9 mg sodu na ml, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Zaleca się przygotowanie tej zawiesiny w aptece oraz przekazanie instrukcji rodzicowi na temat tego, jak podawać zawiesinę.

Zawiesinę należy przechowywać w szklanej butelce. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Zawiesina jest stabilna przez okres do 7 dni.

Apteka powinna zapewnić strzykawki do podawania dawek doustnie, o odpowiedniej objętości, do podawania zawiesiny. Prawidłowe objętości powinny być odpowiednio zaznaczone na strzykawce do podawania doustnego.

Lekarz powinien dostarczyć informacje o przyjmowanej dawce w zależności od masy ciała dziecka. Zakres dawek u dzieci i młodzieży (w wieku od 1. miesiąca do 18 lat) wynosi 5–15 mg/kg masy ciała na dobę (patrz punkt 4.2).

Dodatkowe informacje znajdują się na końcu ulotki dołączonej do opakowania w punkcie „Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego”.

### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Leadiant GmbH  
Liebherrstr. 22  
80538 Monachium  
Niemcy  
Nr telefonu: +49 (0) 89 4111 595 00  
faks: +49 (0) 89 4111 595 25  
e-mail: [info@leadiantbiosciences.com](mailto:info@leadiantbiosciences.com)

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/16/1110/001

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10/04/2017  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
W celu zebrania długoterminowych danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności u pacjentów leczonych kwasem chenodeoksycholowym, podmiot odpowiedzialny przedstawi wyniki badania bazującego na rejestrze pacjentów z wrodzonymi nieprawidłowościami syntezy pierwotnych kwasów żółciowych, na skutek niedoboru 27-hydroksylazy sterolowej u niemowląt, dzieci i młodzieży, w wieku od 1. miesiąca do 18 lat, oraz u osób dorosłych.	Wyniki badania – PSUR i coroczne oceny powtórne

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Chenodeoxycholic acid Leadiant 250 mg, kapsułki twarde  
kwas chenodeoksycholowy

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka zawiera 250 mg kwasu chenodeoksycholowego.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

100 kapsułek twardej

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Do stosowania doustnego.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Leadiant GmbH  
Liebherrstr. 22  
80538 Monachium  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/16/1110/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Chenodeoxycholic acid Leadiant

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**OPAKOWANIA BLISTROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Chenodeoxycholic acid Leadiant 250 mg, kapsułki twarde  
kwas chenodeoksycholowy

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Leadiant GmbH

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

### Chenodeoxycholic acid Leadiant 250 mg, kapsułki twarde kwas chenodeoksycholowy

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

#### **Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest Chenodeoxycholic acid Leadiant i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem Chenodeoxycholic acid Leadiant
3. Jak przyjmować Chenodeoxycholic acid Leadiant
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Chenodeoxycholic acid Leadiant
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest Chenodeoxycholic acid Leadiant i w jakim celu się go stosuje**

Kapsułki Chenodeoxycholic acid Leadiant zawierają substancję zwaną kwasem chenodeoksycholowym. Substancja ta jest zwykle wytwarzana w wątrobie z cholesterolu. Jest ona częścią żółci, płynu, który ułatwia trawienie tłuszczów i witamin z pokarmu. Pacjenci z rzadką chorobą znaną jako ksantomatoza mózgowo-ścięgnista (ang. cerebrotendinous xanthomatosis, CTX) nie mogą produkować kwasu chenodeoksycholowego, co powoduje gromadzenie się złogów tłuszczowych w różnych częściach ciała. Może to spowodować uszkodzenie dotkniętych schorzeniem obszarów.

Kapsułki Chenodeoxycholic acid Leadiant zapewniają leczenie CTX, zastępując kwas chenodeoksycholowy, co zapobiega gromadzeniu się złogów tłuszczowych.

Kapsułki Chenodeoxycholic acid Leadiant można stosować u dzieci od pierwszego miesiąca życia, a pacjenci z CTX wymagają leczenia do końca życia.

#### **2. Informacje ważne przed przyjęciem Chenodeoxycholic acid Leadiant**

##### **Nie należy przyjmować Chenodeoxycholic acid Leadiant**

- w przypadku uczulenia na kwas chenodeoksycholowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Chenodeoxycholic acid Leditant należy stosować pod nadzorem lekarza. W trakcie leczenia lekarz przeprowadzi badania krwi i moczu, aby kontrolować reakcję na ten lek, a w razie konieczności dostosować dawkę. Mogą być konieczne częstsze badania u szybko rosnących pacjentów, osób chorych (np. z zaburzeniami czynności wątroby) lub pacjentek w ciąży. Lekarz poinformuje pacjenta, jeśli z jakiegos powodu trzeba będzie przerwać leczenie lekiem Chenodeoxycholic acid Leditant.

### **Noworodki (w wieku poniżej pierwszego miesiąca życia)**

Bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania leku Chenodeoxycholic acid Leditant nie badano u noworodków w wieku poniżej pierwszego miesiąca życia.

### **Inne leki a Chenodeoxycholic acid Leditant**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Następujące leki mogą wpływać na poziom Chenodeoxycholic acid Leditant:

- cyklosporyna i sirolimus (leki stosowane w celu osłabienia czynności układu odpornościowego);
- fenobarbital (lek stosowany w leczeniu padaczki).

Jeśli lekarz uzna to za konieczne, aby pacjent przyjmował cyklosporynę, sirolimus lub fenobarbital, będzie się to wiązać z dokładną kontrolą wyników badań krwi i moczu oraz, w razie konieczności, dostosowaniem dawki Chenodeoxycholic acid Leditant.

Doustne środki antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na sposób, w jaki działa Chenodeoxycholic acid Leditant, co uczyni go mniej skutecznym. Nie zaleca się przyjmowania doustnych środków antykoncepcyjnych podczas przyjmowania leku Chenodeoxycholic acid Leditant. Należy omówić odpowiednie metody antykoncepcji z lekarzem.

Poniższe leki mogą osłabić działanie leku Chenodeoxycholic acid Leditant:

- kolestyramina, kolestypol (tzw. sekwestranty kwasu żółciowego);
- leki stosowane w leczeniu zgagi (leki zobojętniające kwas solny w żołądku) zawierające wodorotlenek glinu i (lub) smektyt (tlenek glinu).

Jeśli konieczne jest przyjęcie kolestyraminy, należy wtedy przyjmować lek Chenodeoxycholic acid Leditant jedną godzinę przed kolestyraminą lub 4–6 godzin później.

W przypadku kolestypolu lub leków stosowanych w leczeniu zgagi należy je przyjmować 2 godziny przed przyjęciem lub 2 godziny po przyjęciu leku Chenodeoxycholic acid Leditant.

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków.

### **Ciąża**

Nie zaleca się przyjmowania leku Chenodeoxycholic acid Leditant w okresie ciąży. Leczenie może zagrażać nienarodzonemu dziecku. Jeśli pacjentka przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

### **Karmienie piersią**

Nie wiadomo, czy lek Chenodeoxycholic acid Leditant przenika do mleka. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią. Lekarz pomoże wtedy podjąć decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią lub przerwaniu stosowania leku Chenodeoxycholic acid Leditant, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści dla matki związane ze stosowaniem leku Chenodeoxycholic acid Leditant.

### **Antykoncepcja u kobiet**

Kobiety mogące zajść w ciążę powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania leku Chenodeoxycholic acid Leditant. Doustne środki antykoncepcyjne nie są zalecane (patrz punkt „Inne leki a Chenodeoxycholic acid Leditant”). Należy omówić odpowiednie metody antykoncepcji z lekarzem.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie oczekuje się, by Chenodeoxycholic acid Leadiant wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

### **3. Jak przyjmować Chenodeoxycholic acid Leadiant**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Stosowana zazwyczaj dawka początkowa u osób dorosłych to jedna kapsułka 250 mg trzy razy na dobę. Maksymalna dawka to jedna kapsułka 250 mg cztery razy na dobę. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, w przybliżeniu w tym samym czasie każdego dnia. Kapsułki można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu. Lekarz może zdecydować o zwiększeniu dawki leku w zależności od tego, jak organizm reaguje na leczenie. Lekarz poinformuje pacjenta, ile kapsułek należy przyjąć i kiedy należy zażywać kapsułki.

#### **Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku od 1. miesiąca do 18 lat)**

U niemowląt, dzieci i młodzieży dawka będzie obliczana na podstawie masy ciała dziecka. Dawka początkowa jest obliczana jako 5 mg na kg masy ciała na dobę. Maksymalna dawka u dzieci wynosi 15 mg na kg masy ciała na dobę. Lekarz zdecyduje, ile razy i kiedy dziecko powinno otrzymać dawkę(-i) w celu uzyskania całkowitej dawki dobowej. Lekarz może zmienić dawkę w zależności od tego, jak dziecko reaguje na leczenie.

Dla niemowląt, dzieci i tych, którzy nie mogą połknąć kapsułki i (lub) muszą przyjąć dawkę mniejszą niż 250 mg, kapsułkę można otworzyć, a zawartość zmieszać z 8,4% roztworem wodorowęglanu sodu. Substancja czynna rozpuszcza się w roztworze wodorowęglanu sodowego, nie cała zawartość kapsułki zostanie rozpuszczona, co powoduje przyjęcie mieszaniny. Mieszanina ta może zostać przygotowana i wydana w aptece. Mieszanina powinna zostać wydana w szklanej butelce i można ją przechowywać przez okres do 7 dni. Nie przechowywać mieszaniny w lodówce ani nie zamrażać. Lekarz lub farmaceuta przekaze pacjentowi instrukcje dotyczące tego, ile dziecko ma przyjmować mieszaniny i jak często. Mieszanina zawiera sód. Pacjenci kontrolujący zawartość sodu w diecie powinni poinformować o tym lekarza.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki Chenodeoxycholic acid Leadiant**

Istnieje małe prawdopodobieństwo, że Chenodeoxycholic acid Leadiant spowoduje poważne działania niepożądane. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent lub dziecko przyjęli ilość większą niż przepisana.

#### **Pominięcie przyjęcia Chenodeoxycholic acid Leadiant**

Należy opuścić pominiętą dawkę i przyjąć kolejną dawkę leku o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### **Przerwanie przyjmowania Chenodeoxycholic acid Leadiant**

Lek ten jest przeznaczony do długotrwałego stosowania. Nie należy przerywać przyjmowania Chenodeoxycholic acid Leadiant bez uprzedniego porozumienia się z lekarzem. W razie przerwania stosowania leku objawy mogą ulec nasileniu.

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

### **4. Możliwe działania niepożądane**

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

## **Działania niepożądane o nieznanej częstotliwości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**

- zaparcie;
- zaburzenia czynności wątroby.

## **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać Chenodeoxycholic acid Leadiant**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i opakowaniu blistrowym po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera Chenodeoxycholic acid Leadiant**

- Substancją czynną leku jest kwas chenodeoksycholowy. Każda kapsułka zawiera 250 mg kwasu chenodeoksycholowego.
- Pozostałe składniki to:
  - zawartość kapsułki: skrobia kukurydziana, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna bezwodna,;
  - otoczka kapsułki: żelatyna, dwutlenek tytanu (E 171), żółcień chinolinowa (E 104), erytrozyna (E 127).

### **Jak wygląda lek Chenodeoxycholic acid Leadiant i co zawiera jego opakowanie**

Chenodeoxycholic acid Leadiant występuje w postaci twardych kapsułek w rozmiarze 0, które mają 21,7 mm długości. Kapsułki składają się z żółtego korpusu i pomarańczowego wieczka i zawierają biały sprasowany proszek.

Chenodeoxycholic acid Leadiant jest dostępny w opakowaniach zawierających po 100 kapsułek twardych.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

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



### **Data ostatniej aktualizacji ulotki**

### **Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

---

## Informacje wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

### *Przygotowanie zawiesiny kwasu chenodeoksycholowego*

W przypadku dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 18 lat) oraz osób dorosłych mających trudności z połknięciem kapsułek i (lub) takich, które muszą przyjąć dawkę mniejszą niż 250 mg, kapsułkę można otworzyć, a jej zawartość dodać do 25 ml roztworu wodorowęglanu sodowego 8,4% (1 mmol/ml), w celu uzyskania zawiesiny zawierającej kwas chenodeoksycholowy o stężeniu 10 mg/ml.

W przypadku niemowląt (w wieku od 1. do 11. miesiąca) kapsułkę można otworzyć, a jej zawartość dodać do 50 ml roztworu wodorowęglanu sodowego 8,4% (1 mmol/ml), w celu uzyskania zawiesiny zawierającej kwas chenodeoksycholowy o stężeniu 5 mg/ml.

Mieszać mieszaninę do momentu, aż proszek przejdzie do zawiesiny. Należy starannie zeskrobać resztki proszku z boku naczynia do mieszaniny i mieszać (około 5 minut), aby upewnić się, że nie ma żadnych grudek. Mieszanina jest gotowa, gdy nie ma widocznych grudek ani proszku.

Przygotowana zawiesina zawiera 22,9 mg sodu na ml, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Zaleca się, aby zawiesinę przygotować w aptece i przekazać rodzicowi instrukcje dotyczące tego, jak podawać zawiesinę.

Zawiesinę należy przechowywać w szklanej butelce. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Zawiesina jest wtedy stabilna przez okres do 7 dni.

Apteka powinna zapewnić strzykawkę do podawania dawek doustnie, o odpowiedniej objętości, do celów podawania zawiesiny. Prawidłowe objętości powinny być odpowiednio zaznaczone na strzykawkę do podawania doustnego.

Na butelce powinno się umieścić apteczną etykietę, która będzie zawierać imię i nazwisko pacjenta, instrukcję dawkowania, datę przydatności, nazwę produktu leczniczego, a także wszelkie inne informacje potrzebne dla zachowania zgodności z lokalnymi przepisami farmaceutycznymi.

Lekarz powinien dostarczyć informacje o przyjmowanej dawce w zależności od masy ciała dziecka. Zakres dawek u dzieci i młodzieży (w wieku od 1. miesiąca do 18 lat) wynosi 5–15 mg/kg masy ciała na dobę.

Obliczenie dawki (dzieci w wieku 1–11 lat, młodzież w wieku 12–18 lat oraz osoby dorosłe) zawiesiny kwasu chenodeoksycholowego **10 mg/ml**

Dawka dobową:	$(\text{masa ciała w kg}) \times (\text{dawka w mg/kg}) = \text{dawka dobową w mg}$
Dawka podzielona*	$\frac{(\text{dawka dobową w mg})}{(\text{częstość dawkowania})} = \text{dawka podzielona w mg}$
Objętość do podania:	$\frac{(\text{dawka podzielona w mg} \times \mathbf{1\ ml})}{\mathbf{10\ mg}} = \text{ilość zawiesiny do podania}$
Przykład:	<p>Pacjent o masie ciała <b>10 kg</b> przyjmujący dawkę <b>15 mg/kg</b> kwasu chenodeoksycholowego.</p> <p>Całkowita dawka dobową =  <math>10\ \text{kg} \times 15\ \text{mg/kg mc.} = 150\ \text{mg}</math></p> <p>Dawka podzielona, gdy podaje się trzy razy na dobę =  <math>\frac{150\ \text{mg}}{3} = 50\ \text{mg}</math></p> <p>Odpowiednia ilość zawiesiny do podania =  <math>\frac{(50\ \text{mg} \times \mathbf{1\ ml})}{10\ \text{mg}} = \mathbf{5\ ml}</math></p>
*liczba dawek podzielonych zależnie od zaleceń lekarza.	

Obliczenie dawki (niemowlęta w wieku od 1 do 11 miesięcy) zawiesiny kwasu chenodeoksycholowego **5 mg/ml**

Dawka dobową:	$(\text{masa ciała w kg} \times \text{dawka w mg/kg}) = \text{dawka dobową w mg}$
Dawka podzielona*	$\frac{(\text{dawka dobową w mg})}{(\text{częstość dawkowania})} = \text{dawka podzielona w mg}$
Objętość do podania:	$\frac{(\text{dawka podzielona w mg} \times \mathbf{1\ ml})}{\mathbf{5\ mg}} = \text{ilość zawiesiny do podania}$
Przykład:	<p><b>3 kg</b> pacjent przyjmujący dawkę kwasu chenodeoksycholowego <b>5 mg/kg</b>.</p> <p>Całkowita dawka dobową =  <math>3\ \text{kg} \times 5\ \text{mg/kg mc.} = 15\ \text{mg}</math></p> <p>Dawka podzielona, gdy podaje się trzy razy na dobę =  <math>\frac{15\ \text{mg}}{3} = 5\ \text{mg}</math></p> <p>Odpowiednia ilość zawiesiny do podania =  <math>\frac{(5\ \text{mg} \times \mathbf{1\ ml})}{5\ \text{mg}} = \mathbf{1\ ml}</math></p>
*liczba dawek podzielonych zależnie od zaleceń lekarza.	