

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

▼ 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

Kolbam 50 mg tvrde kapsule.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tvrda kapsula sadrži 50 mg kolatne kiseline.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

50 mg kapsula: kapsula veličine broj 2 s tamnonarančastom kapicom (s crnim natpisom „ASK001“) i tijelom (s crnim natpisom „50 mg“). Kapsule sadrže bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kolbam je indiciran za liječenje prirođenih grešaka u sintezi primarne žučne kiseline uslijed deficijencije sterol 27-hidroksilaze (manifestira se kao cerebrotendinozna ksantomatoza, CTX), deficijencije 2- (ili α -) metilacil-CoA racemaze (AMACR) ili deficijencije kolesterol 7 α - hidroksilaze (CYP7A1) u dojenčadi, djece i adolescenata u dobi od jednog mjeseca do 18 godina te odraslih osoba.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju započeti i nadzirati liječnici, uključujući pedijatre, iskusni u liječenju konkretnih deficijencija.

Doziranje

Preporučena doza kolatne kiseline za liječenje prirođenih grešaka u sintezi primarne žučne kiseline iznosi 10-15 mg/kg na dan, bilo kao jedna dnevna doza ili podijeljeno u nekoliko doza kako kod odraslih bolesnika tako i kod pedijatrijskih bolesnika. Naknadno se doza treba titrirati do željenog učinka, no ne smije se premašiti maksimalna doza od 15 mg/kg/dan.

U slučaju kada izračunata doza nije višekratnik od 50, treba odabrati najbližu dozu manju od maksimalnih 15 mg/kg/dan, koja će omogućiti dostatnu supresiju žučne kiseline u urinu. Ako se to nije postiglo, treba odabrati prvu sljedeću veću dozu.

Na početku bolesnike treba kontrolirati svaka 3 mjeseca tijekom prve godine, zatim svakih 6 mjeseci iduće tri godine, zatim jednom godišnje. U slučaju dugotrajnog izostanka terapijskog odgovora na monoterapiju kolatnom kiselinom treba uzeti u obzir druge mogućnosti liječenja, vidjeti dio 4.4.

U početnoj fazi liječenja i fazi prilagodbe doze, koncentracije žučne kiseline u serumu i urinu treba intenzivno kontrolirati pomoću prikladnih analitičkih tehnika. Treba utvrditi koncentracije

abnormalnih metabolita žučne kiseline koji se naknadno sintetiziraju. Treba odabrati najmanju dozu kolatne kiseline koja učinkovito smanjuje metabolite žučne kiseline na vrijednost što je moguće bliže nuli.

Bolesnike koji su prethodno liječeni drugim žučnim kiselinama ili drugim pripravcima kolatne kiseline treba pažljivo kontrolirati na isti način tijekom početne faze liječenja s lijekom Kolbam. Doza se mora prilagoditi, kako je opisano ranije u tekstu.

Potrebno je kontrolirati i jetrene parametre. Istodobno povišene vrijednosti serumske gama glutamiltransferaze (GGT), alanin aminotransferaze (ALT) i/ili žučnih kiselina u serumu iznad normalnih razina može biti pokazatelj predoziranja. Uočena su prolazna povišenja vrijednosti transaminaza u početnoj fazi liječenja kolatnom kiselinom, ali to nije indikacija za smanjivanje doze ako razina GGT-a nije povišena i ako se razine žučne kiseline u serumu smanjuju ili se nalaze u rasponu normalnih vrijednosti.

Po završetku početne faze liječenja žučne kiseline u serumu i urinu (korištenjem prikladnih analitičkih tehnika) i jetreni parametri trebaju se određivati najmanje jednom godišnje, te se doze moraju prema tome i uskladiti. Dodatne ili češće pretrage trebaju se provoditi tijekom razdoblja brzoga rasta, istodobne bolesti i trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Posebne populacije

Bolesnici s obiteljskom hipertrigliceridemijom

Kod bolesnika s novodijagnosticiranom ili s pozitivnom obiteljskom anamnezom obiteljske hipertrigliceridemije očekuje se slaba apsorpcija kolatne kiseline u crijevima. Dozu kolatne kiseline za bolesnike s obiteljskom hipertrigliceridemijom treba utvrditi i prilagoditi prema potrebi. Može biti potrebna povećana doza kako bi se suprimirale žučne kiseline u urinu (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kolatne kiseline u novorođenoj mlađoj od mjesec dana nisu ustanovljeni. Nema dostupnih podataka.

Stariji bolesnici (stariji od 65 godina)

Sigurnost i djelotvornost kolatne kiseline u starijih bolesnika nisu ustanovljeni. Nema dostupnih podataka.

Oštećenje funkcije bubrega

Nema dostupnih podataka za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega. No, ove bolesnike treba pažljivo kontrolirati te se doza kolatne kiseline treba individualno titrirati.

Oštećenje funkcije jetre

Većina bolesnika s prirođenim greškama metabolizma žučne kiseline ima određeni stupanj oštećenja funkcije jetre prilikom postavljanja dijagnoze. Kod većine bolesnika ovo se oštećenje jetre poboljšava ili povlači liječenjem. Doza kolatne kiseline treba se individualno prilagoditi.

Nema dostupnih podataka u vezi liječenja kolatnom kiselinom kod bolesnika s prirođenim greškama metabolizma žučne kiseline s oštećenjem jetrene funkcije koje nije povezano s primarnom bolesti. Zbog nedostatka kliničkog iskustva u liječenju ovih bolesnika nije moguće dati preporuke za prilagodbu doziranja. Bolesnike s oštećenjem jetrene funkcije koje nije povezano s primarnom bolesti, a koji primaju terapiju kolatnom kiselinom, treba pažljivo kontrolirati.

Način primjene

Preporučuje se uzimanje kolatne kiseline s hranom (vidjeti dio 4.5) otprilike u isto vrijeme svaki dan, ujutro i/ili navečer. Kapsule se moraju progutati cijele s vodom.

Za dojenčad i djecu koja ne mogu progutati kapsule, kapsule se mogu otvoriti te se sadržaj može dodati u adaptirano mlijeko ili sok. Za dodatne informacije vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Istodobna uporaba s fenobarbitalom (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje kolatnom kiselinom mora se prekinuti u slučaju abnormalne hepatocelularne funkcije, mjerene protrombinskim vremenom, koje se ne poboljšava unutar 3 mjeseca od početka liječenja kolatnom kiselinom. Treba promatrati istodobno smanjivanje ukupnih žučnih kiselina u urinu. Liječenje treba prekinuti ranije ako postoje jasni indikatori teškog zatajenja jetre.

Obiteljska hipertrigliceridemija

Kod bolesnika s novodijagnosticiranom ili s pozitivnom obiteljskom anamnezom obiteljske hipertrigliceridemije moguća je slaba apsorpcija kolatne kiseline u crijevima. Dozu kolatne kiseline kod bolesnika s obiteljskom trigliceridemijom treba utvrditi i prilagoditi prema potrebi (vidjeti dio 4.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja o interakciji kolatne kiseline i istovremene primjene drugih lijekova ili hrane.

Utvrđeno je da fenobarbital povećava veličinu rezervoara i metaboličku izmjenu kolatne kiseline te stoga ima antagonistički učinak na željeno djelovanje kolatne kiseline kod bolesnika. Stoga je primjena fenobarbitala kontraindicirana kod bolesnika liječenih kolatnom kiselinom (vidjeti dio 4.3).

Interakcija lijekova s kolatnom kiselinom uglavnom je povezana s lijekovima sposobnima za prekidanje enterohepatičke cirkulacije žučnih kiselina, kao što su tvari koje vežu žučne kiseline poput kolestiramina, kolestipola ili kolesevelama. Utvrđeno je da antacidi bazirani na aluminiju adsorbiraju žučne kiseline *in vitro* te se može očekivati smanjenje razina žučne kiseline na isti način kao i kod tvari koje vežu žučne kiseline. Ako će primjena pripravka koji sadrži jednu od ovih tvari biti neophodna, isti se mora uzeti najmanje 5 sati prije ili nakon kolatne kiseline.

Ciklosporin mijenja farmakokinetiku kolatne kiseline tako što inhibira jetreni unos i jetreno-žučnu sekreciju žučnih kiselina, kao i putem svoje farmakodinamike inhibirajući kolesterol 7 α -hidroksilazu. Treba izbjegavati njihovu istodobnu primjenu. Ako se primjena ciklosporina smatra neophodnom, razine žučne kiseline u serumu i urinu trebaju se pažljivo kontrolirati te se doza kolatne kiseline treba prilagoditi prema potrebi.

Estrogeni, oralni kontraceptivi i klofibrat (te eventualno i druga sredstva koja snižavaju lipide) povećavaju sekreciju kolesterola u jetri i potiču formiranje kolesterolnih žučnih kamenaca, te stoga mogu djelovati protivno djelovanju kolatne kiseline. Bilo koji lijek uključen u kolestazu induciranu lijekom zbog inhibicije transportera može rezultirati smanjenom učinkovitošću liječenja kolatnom kiselinom tijekom istovremene primjene. U ovim se slučajevima razine žučne kiseline u serumu/žučni moraju pažljivo kontrolirati te se doza kolatne kiseline treba prilagoditi prema potrebi.

Nije ispitan učinak hrane na bioraspodjelivost kolatne kiseline. Postoji teorijska mogućnost da primjena lijeka s hranom može povećati bioraspodjelivost kolatne kiseline te poboljšati podnošljivost. Preporučuje se uzimanje kolatne kiseline s hranom (vidjeti dio 4.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnosni podaci o primjeni kolatne kiseline u trudnica su ograničeni. Kod žena koje su uzimale kolatnu kiselinu prijavljene su trudnoće s normalnim ishodima.

Ograničeni podaci ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravnu reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Primjena kolatne kiseline tijekom trudnoće može se uzeti u razmatranje, ako liječnik smatra da koristi za bolesnika nadmašuju mogući rizik.

Dojenje

Ne postoji dovoljno podataka o izlučivanju kolatne kiseline i njezinih metabolita u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni podaci iz ispitivanja na životinjama dokazuju izlučivanje kolatne kiseline u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne očekuju se nikakvi učinci kod novorođene djece koja se hrane majčinim mlijekom pri primjeni terapijskih doza, s obzirom na to da je sistemska izloženost kolatnoj kiselini majke koja doji zanemariva (vidjeti dio 5.2). Kolatna kiselina se može primjenjivati tijekom dojenja, ako liječnik smatra da koristi za bolesnika nadmašuju mogući rizik.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o utjecaju kolatne kiseline na plodnost. Ne očekuju se nikakvi učinci na plodnost pri primjeni terapijskih doza.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kolatna kiselina ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave kod bolesnika (odraslih i djece) koji primaju kolatnu kiselinu su načelno blage do umjerene u svojoj težini. Glavne uočene nuspojave navedene su u tablici niže u tekstu. Nuspojave su bile prolazne i općenito nisu interferirale s terapijom.

Tablični prikaz nuspojava

Na temelju podataka kliničkog ispitivanja, nuspojave kod bolesnika (odraslih i djece) koji primaju kolatnu kiselinu načelno su blage do umjerene u svojoj težini i prikazane u slijedećoj tablici.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava primjenom sljedeće konvencije: 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).

Nuspojave prijavljene u literaturi s nepoznatom učestalošću također su navedene u tablici.

Klasifikacije organskih sustava prema MedDRA	Preporučeni pojam	Učestalost
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Blaga periferna neuropatija	Često
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Proljev	Često
	Blaga mučnina	Često
	Blagi refluks	Često
	Umjeren proljev	Često
	Refluksni ezofagitis	Često

Klasifikacije organskih sustava prema MedDRA	Preporučeni pojam	Učestalost
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Žutica Povišene transaminaze u serumu Žučni kamenci	Često Nije poznato Nije poznato
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Lezija kože Svrbež	Često Nije poznato
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Malaksalost	Često

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave prijavljene u literaturi su svrbež i povišene transaminaze u serumu kod jedno ili dvoje djece liječenih visokim dozama kolatne kiseline. No ove nuspojave su nestale smanjenjem doze. U slučaju prekomjerne doze kolatne kiseline može nastupiti i proljev. Nakon dugotrajne terapije prijavljeni su žučni kamenci.

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

Prijavljene su epizode simptomatskog predoziranja (ili prekomjernog režima doziranja), uključujući i slučajno predoziranje. Kliničke karakteristike ograničene su na svrbež i proljev. Laboratorijski testovi pokazali su povećanje serumske gama glutamiltransferaze (GGT), transaminaza i koncentracija žučne kiseline u serumu. Smanjenje doze rezultiralo je povlačenjem kliničkih znakova i normalizacijom poremećenih laboratorijskih parametara.

U slučaju predoziranja, bolesnik se mora nadzirati i simptomatski liječiti.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje žuči i jetre, pripravci žučne kiseline, ATK oznaka: A05AA03

Mehanizam djelovanja

Nakon primjene kolatne kiseline nastupa prilagodba naniže sinteze žučne kiseline te nastupa značajno snižavanje ili gotovo potpuno nestajanje abnormalnih žučnih kiselina. Istovremeno s nestajanjem atipičnih metabolita žučne kiseline, nastupa i konzistentno smanjenje i normalizacija jetrenih enzima u serumu. Liječenje oralnom kolatnom kiselinom stimulira protok i sekreciju žuči, inhibira stvaranje i nakupljanje hepatotoksičnih i kolestatskih prekursora žučne kiseline, te olakšava apsorpciju masti bez toksičnih nuspojava u terapijskim dozama.

Farmakodinamički učinci

Prirodene greške sinteze primarne žučne kiseline uključuju prirodene defekte u primarnim enzimima odgovornima za kataliziranje ključnih reakcija u sintezi kolatne i kenodeoksikolatne kiseline. U

literaturi su opisani defekti nekoliko enzima. Neki od primarnih defekata uključuju ali nisu ograničeni na:

- deficijenciju sterol 27-hidroksilaze (manifestira se kao CTX)
- deficijenciju AMACR-a
- deficijenciju CYP7A1-a

Liječenje egzogenom kolatnom kiselinom namijenjeno je kao zamjena fiziološke žučne kiseline u slučaju prirodnih grešaka sinteze žučne kiseline. Kolatna kiselina je jedna od primarnih žučnih kiselina u čovjeka, o kojoj ovise esencijalne fiziološke funkcije. Svrha zamjene kolatne kiseline koja nedostaje jest ponovno uspostavljanje glavnih funkcija ove žučne kiseline koje se sastoje od prijenosa lipida u obliku miješanih micela, aktiviranja ko-lipaze te probave i apsorpcije masti, apsorpcije vitamina topivih u masti, te poticanje protoka žuči čime se sprječava kolestaza.

Farmakodinamičko djelovanje kolatne kiseline je povratna inhibicija sinteze toksičnih djelomičnih biosintetskih produkata žučne kiseline koji nastaju zbog blokada u normalnom putu sinteze žučne kiseline. Kolatna kiselina djeluje supresivno na biosintezu žučne kiseline putem aktiviranja farnezoid X receptora, koji suzbija transkripciju CYP7A1 gena koji kodira kolesterol 7 α -hidroksilazu, enzim koji ograničava brzinu sinteze žučne kiseline. U svakom nedostatku primarne žučne kiseline zbog manjka enzima u biosintetskom putu, izostanak primarne žučne kiseline uzrokuje kolestazu i nereguliranu akumulaciju toksičnih prekursora žučne kiseline. Razlog za terapiju kolatnom kiselinom je poboljšanje protoka žuči i apsorpcije masti te ponovna uspostava fiziološke povratne inhibicije sinteze žučne kiseline, smanjujući proizvodnju toksičnih prekursora žučne kiseline.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje CAC-91-10-10 (istraživanje u patogenezi bolesti jetre kod bolesnika s prirodnim greškama metabolizma žučne kiseline) provedeno je od 1992.-2009. sa ciljem evaluacije terapijske djelotvornosti i sigurnosti kolatne kiseline za liječenje bolesnika s identificiranim prirodnim greškama metabolizma žučne kiseline. Ispitivanje je bilo otvorenog, nerandomiziranog dizajna provedeno na jednoj skupini. Ukupno je 85 bolesnika sudjelovalo u kliničkom ispitivanju. Od ovih 85 bolesnika, 52 bolesnika imalo je poremećaje u sintezi primarne žučne kiseline uključujući sljedeća 3 pojedinačna enzima:

- deficijencija sterol 27-hidroksilaze (manifestira se kao CTX; n=5)
- deficijencija AMACR-a (n=1)
- deficijencija CYP7A1-a (n=1).

Ukupno 79 bolesnika primilo je liječenje kolatnom kiselinom, od kojih je 49 imalo primarni defekt enzima.

Ispitivanje CAC-002-01 (otvoreno, monocentrično, nerandomizirano nastavljajuće ispitivanje kapsula kolatne kiseline u ispitanika s prirodnim greškama u sintezi žučne kiseline) predstavlja nastavak ispitivanja CAC-91-10-10 i započeto je na 1. siječnja 2010. godine. Ispitivanje je završeno 31. srpnja 2016. Ono je otvorenog, nerandomiziranog dizajna, na jednoj skupini ispitanika i uključilo je prihvatljive ispitanike koji su prethodno primili kolatnu kiselinu tijekom CAC-91-10-10 i CAC-001-01 kao i novodijagnosticirane ispitanike. Ocijenjene su terapijska djelotvornost i sigurnost liječenja kolatnom kiselinom kod bolesnika s prirodnim greškama metabolizma žučne kiseline. Ukupno je 53 bolesnika sudjelovalo u kliničkom ispitivanju i primilo je najmanje jednu dozu kolatne kiseline; za njih 22 (42%) je ovo liječenje bilo novo, tj. primili su svoju prvu dozu kolatne kiseline tijekom ispitivanja CAC-002-01. Od ovih 53 liječenih bolesnika, njih 41 (77%) imalo je poremećaje u sintezi primarne žučne kiseline, uključujući deficijenciju sterol 27-hidroksilaze (manifestira se kao CTX; n=8) i deficijenciju AMACR-a (n=1).

U svim ispitivanjima primijenjena je doza od 10-15 mg/kg/dan.

Djelotvornost je pokazana na dva načina:

- (a) liječenje kolatnom kiselinom rezultiralo je poboljšanjem jetrene funkcije što je vidljivo iz poboljšanja vrijednosti nalaza jetrenih funkcija,

- (b) podaci masene spektrometrije korištenjem metode bombardiranja brzim atomima (FAB-MS) dokazali su djelotvornost pokazujući da je liječenje kolatnom kiselinom rezultiralo supresijom abnormalnih žučnih kiselina u urinu koje su prvotno i dovele do dijagnoze.

Od svih bolesnika liječenih u ispitivanju CAC-91-10-10, 49 bolesnika imalo je defekte na jednom enzimu. U ovoj skupini bolesnika, otprilike jedna četvrtina bila je mlađa ili najviše u dobi od 6 mjeseci u trenutku dijagnoze, a otprilike jedna trećina je bila u dobi između 7 i 36 mjeseci. Prosječno, bolesnici u ovoj podgrupi imali su 3 godine u trenutku započinjanja liječenja, a minimalna i maksimalna dob iznosile su 0 odnosno 14 godina.

U ispitivanju CAC-002-01, prosječna dob bolesnika na početku iznosila je 9,0 godina, pri čemu je raspon godina iznosio od 0,1 do 35,6 godina. Zahvaćeni bolesnici često su imali značajne komorbiditete, uključujući oštećenje CNS-a, koje nije bilo liječeno uklaňanjem učinaka manjka žučne kiseline.

Od 49 bolesnika s defektom jednog enzima liječenih u ispitivanju CAC-91-10-10 i uključenih u sigurnosnu analizu, 42 bolesnika imalo je najmanje jednu procjenu prije i jednu poslije liječenja za žučne kiseline u urinu i testove funkcije jetre; visina i težina su bile uključene u analizu primarne djelotvornosti.

Od 52 prethodno opisana bolesnika koji su uključeni u ispitivanje CAC-91-10-10 tijekom 17-godišnjeg razdoblja ispitivanja, 6 ih je preminulo, 3 nije imalo dokaza o liječenju, 4 je završilo ispitivanje, 10 je izgubljeno iz praćenja, a za 1 bolesnika nisu uspješno prikupljeni podaci.

Od 41 prethodno opisanog bolesnika koji su liječeni u sklopu ispitivanja CAC-002-01, 13 bolesnika je prekinulo ispitivanje: 8 njih zbog nuspojava, 1 zbog nedostatka/gubitka djelotvornosti, 1 je izgubljen iz praćenja i 3 ih je povuklo pristanak.

U ispitivanju CAC-91-10-10, analizom djelotvornosti utvrđeno je da je liječenje kolatnom kiselinom značajno poboljšalo, (odnosno smanjilo), izlučivanje žučne kiseline u urinu kod bolesnika s defektima pojedinačnog enzima. Općenita poboljšanja u stupnju razina atipičnih žučnih kiselina u urinu uočene su također u grupama s pojedinačnim defektom. U bolesnika s CTX-om (n=3), žučne kiseline u urinu su u početnim vrijednostima bile normalne u 1 bolesnika i povišene u 2 bolesnika, povišene za sve bolesnike u analizi najlošije vrijednosti nakon liječenja i normalne u procjeni najbolje vrijednosti nakon početne vrijednosti za sva 3 bolesnika. Transaminaze u serumu bile su ispod gornje granice normale (GGN) za 1 bolesnika i povišene (≥ 2 puta od GGN) za 2 bolesnika pri početnoj vrijednosti, povišene za 2 bolesnika u analizi najlošije vrijednosti nakon početne vrijednosti, ali su bile ispod GGN za sva 3 bolesnika u analizi najbolje vrijednosti nakon liječenja.

Analiza djelotvornosti također je pokazala da je liječenje kolatnom kiselinom značajno poboljšalo vrijednosti ALT-a i AST-a kod bolesnika stratificiranih prema defektima pojedinačnog enzima. Vezano uz primarnu dijagnozu, pomak prema poboljšanju vrijednosti ALT-a i AST-a uočen je u grupama s pojedinačnim defektom.

U ispitivanju CAC-002-01 za bolesnike s ukupnim defektima pojedinačnog enzima, žučne kiseline u urinu i transaminaze u serumu nisu se značajno promijenile od početne vrijednosti u usporedbi s najlošijom vrijednosti nakon početne vrijednosti. Statistički značajne promjene uočene su u analizi usporedbe početne vrijednosti i najbolje vrijednosti nakon početne vrijednosti za žučne kiseline u urinu uz znatna smanjenja u izraženim, značajnim i neznatnim abnormalnostima te uz povišenja u normalnim spektrima. Statistički značajna poboljšanja također su bila uočena u analizi usporedbe početne vrijednosti i najbolje vrijednosti nakon početne vrijednosti za transaminaze u serumu. Visina i težina pokazale su slična poboljšanja. Srednje vrijednosti ukupnog bilirubina ostale su stabilne u analizi usporedbe početne vrijednosti i najlošije vrijednosti nakon početne i smanjene u analizi usporedbe početne vrijednosti i najbolje vrijednosti nakon početne.

Unutar podskupine bolesnika s CTX-om (n=8), 3 su prešla iz ispitivanja CAC-91-10-10 i primali su liječenje kolatnom kiselinom na početku ispitivanja. Preostalih 5 bolesnika nisu ranije primili to liječenje. Žučne kiseline u urinu bile su normalne za sve bolesnike (100%) u procjenama početne vrijednosti i najlošije vrijednosti nakon početne vrijednosti te za većinu bolesnika (88%) u procjeni najbolje vrijednosti nakon početne vrijednosti; 1 bolesnik (12%) imao je neznatno povišene žučne kiseline u urinu u procjeni najbolje vrijednosti nakon početne vrijednosti. Transaminaze u serumu bile su ispod GGN za većinu bolesnika (71-100%) u početnoj vrijednosti te za većinu bolesnika (86%) u procjeni najlošije vrijednosti nakon početne vrijednosti i za sve bolesnike (100%) u procjeni najbolje vrijednosti nakon početne vrijednosti.

Pedijatrijska populacija

Prijavljeno kliničko iskustvo prikupljeno je iz populacije bolesnika s poremećajem primarne sinteze žuči, koja obuhvaća uglavnom dojenčad u dobi od jednog mjeseca, djecu i adolescente.

Druge informacije

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti i zbog etičkih razloga nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija i farmakološko djelovanje žučnih kiselina, poput kolatne kiseline, ograničeno je većinom na enterohepatičku cirkulaciju, što uključuje crijevo, portalnu venu, jetru i žučni trakt.

Peroralno primijenjena kolatna kiselina apsorbira se pasivnom difuzijom cijelom dužinom gastrointestinalnog trakta. Nakon što se apsorbira, egzogena kolatna kiselina ulazi u tjelesni rezervoar žučne kiseline i podvrgava se višestrukim ciklusima enterohepatičke cirkulacije. Kolatna kiselina prelazi u jetru u portalnoj krvi, u kojoj je umjereno vezana na albumin. U jetri se kolatna kiselina izdvaja iz portalne krvi višestrukim mehanizmima, uključujući pasivnu difuziju i transportere. Unutar jetre, kolatna kiselina se amidira u omjerima specifičnim za pojedinu vrstu, s glicinom i/ili taurinom, u hidrofилnij, konjugirani oblik. Konjugirana kolatna kiselina se izlučuje u žuč te prelazi u tanko crijevo, gdje, s drugim komponentama žuči, obavlja svoju primarnu probavnu funkciju. Konjugirana kolatna kiselina apsorbira se u ileumu putem transportera, vraća se natrag u jetru i ulazi u drugi ciklus enterohepatičke cirkulacije.

Konjugirana kolatna kiselina koja nije apsorbirana u ileumu odlazi u debelo crijevo, gdje ju mogu metabolizirati bakterije, prvenstveno dekonjugacijom i 7-dehidroksilacijom. Dekonjugirana kolatna kiselina i deoksikolatna kiselina, produkt 7-dehidroksilacije, pasivno se apsorbiraju u debelom crijevu i prenose se portalnom krvlju natrag u jetru, gdje nastupa ponovna konjugacija. Na ovaj način većina se rezervoara žučne kiseline sačuva i cirkulira više puta tijekom hranjenja. Sva kolatna kiselina koja se ne apsorbira, izlučuje se u feces, bilo u nepromijenjenom obliku ili nakon dehidroksilacije putem bakterijskog metaboliziranja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena formalna neklinička ispitivanja o sigurnosti primjene, no podaci u literaturi ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne toksičnosti.

Postoji ograničeni broj ispitivanja na životinjama kojima je utvrđeno da je kolatna kiselina primijenjena peroralno u trajanju do 26 tjedana u dozama značajno većima od terapijskih doza dobro podnošena bez mortaliteta, bez učinaka na tjelesnu težinu ili unos hrane i bez dokaza značajnih makroskopskih ili mikroskopskih nalaza u jetri. U ispitivanju ponovljenih doza, često prijavljeni učinci kolatne kiseline uključivali su smanjenje tjelesne težine, proljev i oštećenje jetre s povišenim transaminazama iako se smatra da su povezani s farmakološkim učincima metabolizma žučne kiseline.

Povećana masa jetre i žučni kamenci također su prijavljeni u ispitivanjima ponovljenih doza, u kojima je kolatna kiselina primijenjena istovremeno s kolesterolom.

Blago povišen krvni tlak uočen je u štakora nakon 30-dnevne primjene kolatne kiseline u otprilike četverostrukoj terapijskoj dozi s povišenim vazokonstriktorskim odgovorima na noradrenalin istovremeno sa smanjenim razinama aldosterona i povišenim kortikosteronom, no štetni klinički znakovi nisu uočeni.

Kolatna kiselina nije mutagena, no utvrđeno je da istovremena primjena kolatne kiseline s poznatim karcinogenima povećava nastanak tumora u usporedbi sa samim poznatim karcinogenom. Ovo je rezultiralo identifikacijom kolatne kiseline kao promotora tumora, smatra se putem hiperproliferacije kolorektalnog epitela u prisutnosti sekundarnih žučnih kiselina.

Primjena jedne doze kolatne kiseline intravenozno kod gravidnih ovaca u kasnoj gestaciji pokazala je sistemsku izloženost kolatnoj kiselini u fetusa bez drugih učinaka na majku ili fetus, izuzev povećanja broja ranih poroda. Relevantnost životinjskih podataka na sigurnost terapije kolatnom kiselinom je nepouzdana zbog poznate visoke varijabilnosti među životinjama u homeostazi žučne kiseline. Bilijarni žučni alkoholi i žučne kiseline pokazuju značajnu strukturalnu raznolikost diljem životinjskih vrsta.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična silicirana
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule od 50 mg

želatina
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)

Tinta

šelak glazura (E904)
Propilenglikol (E1520)
Jaka otopina amonijaka (E527)
Kalijev hidroksid (E525)
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon što se boca otvori, lijek se mora iskoristiti u roku od 3 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijela boca od 185 ml, od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorena s 38 mm bijelim navojnim zatvaračem sigurnim za djecu od HDPE sa zalijepljenim jastučićem (karton, vosak i aluminijska folija).

Veličina pakiranja: 90 kapsula.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Za dojenčad i djecu koja ne mogu progutati kapsule, kapsula se može pažljivo otvoriti te sadržaj pomiješati s hranom. Za malu dojenčad sadržaj se može pomiješati s adaptiranim mlijekom, izdojenim majčinim mlijekom ili voćnom kašicom, a za dojenčad i djecu mlađu od 6 godina može se pomiješati s mekanom hranom poput pire krumpira ili pirea od jabuke. Mješavina se mora konzumirati odmah nakon pripreme. Miješanje sadržaja kapsule osmišljeno je kako bi se prikrio neugodan okus sadržaja kapsule nakon što se otvori, no nisu dostupni podaci o kompatibilnosti ili palatabilnosti. Sadržaj kapsula ostaje u obliku finih granula u mlijeku ili hrani.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/13/895/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA

20. studenog 2015

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

<{DD mjesec GGGG}>

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

▼ 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

Kolbam 250 mg tvrde kapsule.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tvrda kapsula sadrži 250 mg kolatne kiseline.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

250 mg kapsula: kapsula veličine broj 0 s tamnonarančastom kapicom (s crnim natpisom „ASK002“) i tijelom (s crnim natpisom „250 mg“). Kapsule sadrže bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kolbam je indiciran za liječenje prirodnih grešaka u sintezi primarne žučne kiseline uslijed deficijencije sterol 27-hidroksilaze (manifestira se kao cerebrotendinozna ksantomatoza, CTX), deficijencije 2- (ili α -) metilacil-CoA racemaze (AMACR) ili deficijencije kolesterol 7 α -hidroksilaze (CYP7A1) u dojenčadi, djece i adolescenata u dobi od jednog mjeseca do 18 godina te odraslih osoba.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju započeti i nadzirati liječnici, uključujući pedijatre, iskusni u liječenju konkretnih deficijencija.

Doziranje

Preporučena doza kolatne kiseline za liječenje prirodnih grešaka u sintezi primarne žučne kiseline iznosi 10-15 mg/kg na dan, bilo kao jedna dnevna doza ili podijeljeno u nekoliko doza kako kod odraslih bolesnika tako i kod pedijatrijskih bolesnika. Naknadno se doza treba titrirati do željenog učinka, no ne smije se premašiti maksimalna doza od 15 mg/kg/dan.

U slučaju kada izračunata doza nije višekratnik od 50, treba odabrati najbližu dozu manju od maksimalnih 15 mg/kg/dan, koja će omogućiti dostatnu supresiju žučne kiseline u urinu. Ako se to nije postiglo, treba odabrati prvu sljedeću veću dozu.

Na početku bolesnike treba kontrolirati svaka 3 mjeseca tijekom prve godine, zatim svakih 6 mjeseci iduće tri godine, zatim jednom godišnje. U slučaju dugotrajnog izostanka terapijskog odgovora na monoterapiju kolatnom kiselinom treba uzeti u obzir druge mogućnosti liječenja, vidjeti dio 4.4.

U početnoj fazi liječenja i fazi prilagodbe doze, koncentracije žučne kiseline u serumu i urinu treba intenzivno kontrolirati pomoću prikladnih analitičkih tehnika. Treba utvrditi koncentracije abnormalnih metabolita žučne kiseline koji se naknadno sintetiziraju. Treba odabrati najmanju dozu

kolatne kiseline koja učinkovito smanjuje metabolite žučne kiseline na vrijednost što je moguće bliže nuli.

Bolesnike koji su prethodno liječeni drugim žučnim kiselinama ili drugim pripravcima kolatne kiseline treba pažljivo kontrolirati na isti način tijekom početne faze liječenja s lijekom Kolbam. Doza se mora prilagoditi, kako je opisano ranije u tekstu.

Potrebno je kontrolirati i jetrene parametre. Istodobno povišene vrijednosti serumske gama glutamiltransferaze (GGT), alanin aminotransferaze (ALT) i/ili žučnih kiselina u serumu iznad normalnih razina može biti pokazatelj predoziranja. Uočena su prolazna povišenja vrijednosti transaminaza u početnoj fazi liječenja kolatnom kiselinom, ali to nije indikacija za smanjivanje doze ako razina GGT-a nije povišena i ako se razine žučne kiseline u serumu smanjuju ili se nalaze u rasponu normalnih vrijednosti.

Po završetku početne faze liječenja žučne kiseline u serumu i urinu (korištenjem prikladnih analitičkih tehnika) i jetreni parametri trebaju se određivati najmanje jednom godišnje, te se doze moraju prema tome i uskladiti. Dodatne ili češće pretrage trebaju se provoditi tijekom razdoblja brzoga rasta, istodobne bolesti i trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Posebne populacije

Bolesnici s obiteljskom hipertrigliceridemijom

Kod bolesnika s novodijagnosticiranom ili s pozitivnom obiteljskom anamnezom obiteljske hipertrigliceridemije očekuje se slaba apsorpcija kolatne kiseline u crijevima. Dozu kolatne kiseline za bolesnike s obiteljskom hipertrigliceridemijom treba utvrditi i prilagoditi prema potrebi. Može biti potrebna povećana doza kako bi se suprimirale žučne kiseline u urinu (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kolatne kiseline u novorođenoj mlađoj od mjesec dana nisu ustanovljeni. Nema dostupnih podataka.

Stariji bolesnici (stariji od 65 godina)

Sigurnost i djelotvornost kolatne kiseline u starijih bolesnika nisu ustanovljeni. Nema dostupnih podataka.

Oštećenje funkcije bubrega

Nema dostupnih podataka za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega. No, ove bolesnike treba pažljivo kontrolirati te se doza kolatne kiseline treba individualno titrirati.

Oštećenje funkcije jetre

Većina bolesnika s prirođenim greškama metabolizma žučne kiseline ima određeni stupanj oštećenja funkcije jetre prilikom postavljanja dijagnoze. Kod većine bolesnika ovo se oštećenje jetre poboljšava ili povlači liječenjem. Doza kolatne kiseline treba se individualno prilagoditi.

Nema dostupnih podataka u vezi liječenja kolatnom kiselinom kod bolesnika s prirođenim greškama metabolizma žučne kiseline s oštećenjem jetrene funkcije koje nije povezano s primarnom bolesti. Zbog nedostatka kliničkog iskustva u liječenju ovih bolesnika nije moguće dati preporuke za prilagodbu doziranja. Bolesnike s oštećenjem jetrene funkcije koje nije povezano s primarnom bolesti, a koji primaju terapiju kolatnom kiselinom, treba pažljivo kontrolirati.

Način primjene

Preporučuje se uzimanje kolatne kiseline s hranom (vidjeti dio 4.5) otprilike u isto vrijeme svaki dan, ujutro i/ili navečer. Kapsule se moraju progutati cijele s vodom. Za dojenčad i djecu koja ne mogu progutati kapsule, kapsule se mogu otvoriti te se sadržaj može dodati u adaptirano mlijeko ili sok. Za dodatne informacije vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Istodobna uporaba s fenobarbitalom (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje kolatnom kiselinom mora se prekinuti u slučaju abnormalne hepatocelularne funkcije, mjerene protrombinskim vremenom, koje se ne poboljšava unutar 3 mjeseca od početka liječenja kolatnom kiselinom. Treba promatrati istodobno smanjivanje ukupnih žučnih kiselina u urinu. Liječenje treba prekinuti ranije ako postoje jasni indikatori teškog zatajenja jetre.

Obiteljska hipertrigliceridemija

Kod bolesnika s novodijagnosticiranom ili s pozitivnom obiteljskom anamnezom obiteljske hipertrigliceridemije moguća je slaba apsorpcija kolatne kiseline u crijevima. Dozu kolatne kiseline kod bolesnika s obiteljskom trigliceridemijom treba utvrditi i prilagoditi prema potrebi (vidjeti dio 4.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja o interakciji kolatne kiseline i istovremene primjene drugih lijekova ili hrane.

Utvrđeno je da fenobarbital povećava veličinu rezervoara i metaboličku izmjenu kolatne kiseline te stoga ima antagonistički učinak na željeno djelovanje kolatne kiseline kod bolesnika. Stoga je primjena fenobarbitala kontraindicirana kod bolesnika liječenih kolatnom kiselinom (vidjeti dio 4.3).

Interakcija lijekova s kolatnom kiselinom uglavnom je povezana s lijekovima sposobnima za prekidanje enterohepatičke cirkulacije žučnih kiselina, kao što su tvari koje vežu žučne kiseline poput kolestiramina, kolestipola ili kolesevelama. Utvrđeno je da antacidi bazirani na aluminiju adsorbiraju žučne kiseline *in vitro* te se može očekivati smanjenje razina žučne kiseline na isti način kao i kod tvari koje vežu žučne kiseline. Ako će primjena pripravka koji sadrži jednu od ovih tvari biti neophodna, isti se mora uzeti najmanje 5 sati prije ili nakon kolatne kiseline.

Ciklosporin mijenja farmakokinetiku kolatne kiseline tako što inhibira jetreni unos i jetreno-žučnu sekreciju žučnih kiselina, kao i putem svoje farmakodinamike inhibirajući kolesterol 7 α -hidroksilazu. Treba izbjegavati njihovu istodobnu primjenu. Ako se primjena ciklosporina smatra neophodnom, razine žučne kiseline u serumu i urinu trebaju se pažljivo kontrolirati te se doza kolatne kiseline treba prilagoditi prema potrebi.

Estrogeni, oralni kontraceptivi i klofibrat (te eventualno i druga sredstva koja snižavaju lipide) povećavaju sekreciju kolesterola u jetri i potiču formiranje kolesterolnih žučnih kamenaca, te stoga mogu djelovati protivno djelovanju kolatne kiseline. Bilo koji lijek uključen u kolestazu induciranu lijekom zbog inhibicije transportera može rezultirati smanjenom učinkovitošću liječenja kolatnom kiselinom tijekom istovremene primjene. U ovim se slučajevima razine žučne kiseline u serumu/žučni moraju pažljivo kontrolirati te se doza kolatne kiseline treba prilagoditi prema potrebi.

Nije ispitan učinak hrane na bioraspoloživost kolatne kiseline. Postoji teorijska mogućnost da primjena lijeka s hranom može povećati bioraspoloživost kolatne kiseline te poboljšati podnošljivost. Preporučuje se uzimanje kolatne kiseline s hranom (vidjeti dio 4.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnosni podaci o primjeni kolatne kiseline u trudnica su ograničeni. Kod žena koje su uzimale kolatnu kiselinu prijavljene su trudnoće s normalnim ishodima.

Ograničeni podaci ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravnu reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Primjena kolatne kiseline tijekom trudnoće može se uzeti u razmatranje, ako liječnik smatra da koristi za bolesnika nadmašuju mogući rizik.

Dojenje

Ne postoji dovoljno podataka o izlučivanju kolatne kiseline i njezinih metabolita u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni podaci iz ispitivanja na životinjama dokazuju izlučivanje kolatne kiseline u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne očekuju se nikakvi učinci kod novorođene djece koja se hrane majčinim mlijekom pri primjeni terapijskih doza, s obzirom na to da je sistemska izloženost kolatnoj kiselini majke koja doji zanemariva (vidjeti dio 5.2). Kolatna kiselina se može primjenjivati tijekom dojenja, ako liječnik smatra da koristi za bolesnika nadmašuju mogući rizik.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o utjecaju kolatne kiseline na plodnost. Ne očekuju se nikakvi učinci na plodnost pri primjeni terapijskih doza.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kolatna kiselina ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave kod bolesnika (odraslih i djece) koji primaju kolatnu kiselinu su načelno blage do umjerene u svojoj težini. Glavne uočene nuspojave navedene su u tablici niže u tekstu. Nuspojave su bile prolazne i općenito nisu interferirale s terapijom.

Tablični prikaz nuspojava

Na temelju podataka kliničkog ispitivanja, nuspojave kod bolesnika (odraslih i djece) koji primaju kolatnu kiselinu načelno su blage do umjerene u svojoj težini i prikazane u slijedećoj tablici.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava primjenom sljedeće konvencije: 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).

Nuspojave prijavljene u literaturi s nepoznatom učestalošću također su navedene u tablici.

Klasifikacije organskih sustava prema MedDRA	Preporučeni pojam	Učestalost
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Blaga periferna neuropatija	Često
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Proljev	Često
	Blaga mučnina	Često
	Blagi refluks	Često
	Umjeren proljev	Često
	Refluksni ezofagitis	Često

Klasifikacije organskih sustava prema MedDRA	Preporučeni pojam	Učestalost
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Žutica Povišene transaminaze u serumu Žučni kamenci	Često Nije poznato Nije poznato
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Lezija kože Svrbež	Često Nije poznato
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Malaksalost	Često

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave prijavljene u literaturi su svrbež i povišene transaminaze u serumu kod jedno ili dvoje djece liječenih visokim dozama kolatne kiseline. No ove nuspojave su nestale smanjenjem doze. U slučaju prekomjerne doze kolatne kiseline može nastupiti i proljev. Nakon dugotrajne terapije prijavljeni su žučni kamenci.

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

Prijavljene su epizode simptomatskog predoziranja (ili prekomjernog režima doziranja), uključujući i slučajno predoziranje. Kliničke karakteristike ograničene su na svrbež i proljev. Laboratorijski testovi pokazali su povećanje serumske gama glutamiltransferaze (GGT), transaminaza i koncentracija žučne kiseline u serumu. Smanjenje doze rezultiralo je povlačenjem kliničkih znakova i normalizacijom poremećenih laboratorijskih parametara.

U slučaju predoziranja, bolesnik se mora nadzirati i simptomatski liječiti.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje žuči i jetre, pripravci žučne kiseline, ATK oznaka: A05AA03

Mehanizam djelovanja

Nakon primjene kolatne kiseline nastupa prilagodba naniže sinteze žučne kiseline te nastupa značajno snižavanje ili gotovo potpuno nestajanje abnormalnih žučnih kiselina. Istovremeno s nestajanjem atipičnih metabolita žučne kiseline, nastupa i konzistentno smanjenje i normalizacija jetrenih enzima u serumu. Liječenje oralnom kolatnom kiselinom stimulira protok i sekreciju žuči, inhibira stvaranje i nakupljanje hepatotoksičnih i kolestatskih prekursora žučne kiseline, te olakšava apsorpciju masti bez toksičnih nuspojava u terapijskim dozama.

Farmakodinamički učinci

Prirodene greške sinteze primarne žučne kiseline uključuju prirodene defekte u primarnim enzimima odgovornima za kataliziranje ključnih reakcija u sintezi kolatne i kenodeoksikolatne kiseline. U

literaturi su opisani defekti nekoliko enzima. Neki od primarnih defekata uključuju ali nisu ograničeni na:

- deficijenciju sterol 27-hidroksilaze (manifestira se kao CTX)
- deficijenciju AMACR-a
- deficijenciju CYP7A1-a

Liječenje egzogenom kolatnom kiselinom namijenjeno je kao zamjena fiziološke žučne kiseline u slučaju prirodnih grešaka sinteze žučne kiseline. Kolatna kiselina je jedna od primarnih žučnih kiselina u čovjeka, o kojoj ovise esencijalne fiziološke funkcije. Svrha zamjene kolatne kiseline koja nedostaje jest ponovno uspostavljanje glavnih funkcija ove žučne kiseline koje se sastoje od prijenosa lipida u obliku miješanih micela, aktiviranja ko-lipaze te probave i apsorpcije masti, apsorpcije vitamina topivih u masti, te poticanje protoka žuči čime se sprječava kolestaza.

Farmakodinamičko djelovanje kolatne kiseline je povratna inhibicija sinteze toksičnih djelomičnih biosintetskih produkata žučne kiseline koji nastaju zbog blokada u normalnom putu sinteze žučne kiseline. Kolatna kiselina djeluje supresivno na biosintezu žučne kiseline putem aktiviranja farnezoid X receptora, koji suzbija transkripciju CYP7A1 gena koji kodira kolesterol 7 α -hidroksilazu, enzim koji ograničava brzinu sinteze žučne kiseline. U svakom nedostatku primarne žučne kiseline zbog manjka enzima u biosintetskom putu, izostanak primarne žučne kiseline uzrokuje kolestazu i nereguliranu akumulaciju toksičnih prekursora žučne kiseline. Razlog za terapiju kolatnom kiselinom je poboljšanje protoka žuči i apsorpcije masti te ponovna uspostava fiziološke povratne inhibicije sinteze žučne kiseline, smanjujući proizvodnju toksičnih prekursora žučne kiseline.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje CAC-91-10-10 (istraživanje u patogenezi bolesti jetre kod bolesnika s prirodnim greškama metabolizma žučne kiseline) provedeno je od 1992.-2009. sa ciljem evaluacije terapijske djelotvornosti i sigurnosti kolatne kiseline za liječenje bolesnika s identificiranim prirodnim greškama metabolizma žučne kiseline. Ispitivanje je bilo otvorenog, nerandomiziranog dizajna provedeno na jednoj skupini. Ukupno je 85 bolesnika sudjelovalo u kliničkom ispitivanju. Od ovih 85 bolesnika, 52 bolesnika imalo je poremećaje u sintezi primarne žučne kiseline uključujući sljedeća 3 pojedinačna enzima:

- deficijencija sterol 27-hidroksilaze (manifestira se kao CTX; n=5)
- deficijencija AMACR-a (n=1)
- deficijencija CYP7A1-a (n=1).

Ukupno 79 bolesnika primilo je liječenje kolatnom kiselinom, od kojih je 49 imalo primarni defekt enzima.

Ispitivanje CAC-002-01 (otvoreno, monocentrično, nerandomizirano nastavljajuće ispitivanje kapsula kolatne kiseline u ispitanika s prirodnim greškama u sintezi žučne kiseline) predstavlja nastavak ispitivanja CAC-91-10-10 i započeto je na 1. siječnja 2010. godine. Ispitivanje je završeno 31. srpnja 2016. Ono je otvorenog, nerandomiziranog dizajna, na jednoj skupini ispitanika i uključilo je prihvatljive ispitanike koji su prethodno primili kolatnu kiselinu tijekom CAC-91-10-10 i CAC-001-01 kao i novodijagnosticirane ispitanike. Ocijenjene su terapijska djelotvornost i sigurnost liječenja kolatnom kiselinom kod bolesnika s prirodnim greškama metabolizma žučne kiseline. Ukupno je 53 bolesnika sudjelovalo u kliničkom ispitivanju i primilo je najmanje jednu dozu kolatne kiseline; za njih 22 (42%) je ovo liječenje bilo novo, tj. primili su svoju prvu dozu kolatne kiseline tijekom ispitivanja CAC-002-01. Od ovih 53 liječenih bolesnika, njih 41 (77%) imalo je poremećaje u sintezi primarne žučne kiseline, uključujući deficijenciju sterol 27-hidroksilaze (manifestira se kao CTX; n=8) i deficijenciju AMACR-a (n=1).

U svim ispitivanjima primijenjena je doza od 10-15 mg/kg/dan.

Djelotvornost je pokazana na dva načina:

- (c) liječenje kolatnom kiselinom rezultiralo je poboljšanjem jetrene funkcije što je vidljivo iz poboljšanja vrijednosti nalaza jetrenih funkcija,

- (d) podaci masene spektrometrije korištenjem metode bombardiranja brzim atomima (FAB-MS) dokazali su djelotvornost pokazujući da je liječenje kolatnom kiselinom rezultiralo supresijom abnormalnih žučnih kiselina u urinu koje su prvotno i dovele do dijagnoze.

Od svih bolesnika liječenih u ispitivanju CAC-91-10-10, 49 bolesnika imalo je defekte na jednom enzimu. U ovoj skupini bolesnika, otprilike jedna četvrtina bila je mlađa ili najviše u dobi od 6 mjeseci u trenutku dijagnoze, a otprilike jedna trećina je bila u dobi između 7 i 36 mjeseci. Prosječno, bolesnici u ovoj podgrupi imali su 3 godine u trenutku započinjanja liječenja, a minimalna i maksimalna dob iznosile su 0 odnosno 14 godina.

U ispitivanju CAC-002-01, prosječna dob bolesnika na početku iznosila je 9,0 godina, pri čemu je raspon godina iznosio od 0,1 do 35,6 godina. Zahvaćeni bolesnici često su imali značajne komorbiditete, uključujući oštećenje CNS-a, koje nije bilo liječeno uklanjanjem učinaka manjka žučne kiseline.

Od 49 bolesnika s defektom jednog enzima liječenih u ispitivanju CAC-91-10-10 i uključenih u sigurnosnu analizu, 42 bolesnika imalo je najmanje jednu procjenu prije i jednu poslije liječenja za žučne kiseline u urinu i testove funkcije jetre; visina i težina su bile uključene u analizu primarne djelotvornosti.

Od 52 prethodno opisana bolesnika koji su uključeni u ispitivanje CAC-91-10-10 tijekom 17-godišnjeg razdoblja ispitivanja, 6 ih je preminulo, 3 nije imalo dokaza o liječenju, 4 je završilo ispitivanje, 10 je izgubljeno iz praćenja, a za 1 bolesnika nisu uspješno prikupljeni podaci.

Od 41 prethodno opisanog bolesnika koji su liječeni u sklopu ispitivanja CAC-002-01, 13 bolesnika je prekinulo ispitivanje: 8 njih zbog nuspojava, 1 zbog nedostatka/gubitka djelotvornosti, 1 je izgubljen iz praćenja i 3 ih je povuklo pristanak.

U ispitivanju CAC-91-10-10, analizom djelotvornosti utvrđeno je da je liječenje kolatnom kiselinom značajno poboljšalo, (odnosno smanjilo), izlučivanje žučne kiseline u urinu kod bolesnika s defektima pojedinačnog enzima. Općenita poboljšanja u stupnju razina atipičnih žučnih kiselina u urinu uočene su također u grupama s pojedinačnim defektom. U bolesnika s CTX-om (n=3), žučne kiseline u urinu su u početnim vrijednostima bile normalne u 1 bolesnika i povišene u 2 bolesnika, povišene za sve bolesnike u analizi najlošije vrijednosti nakon liječenja i normalne u procjeni najbolje vrijednosti nakon početne vrijednosti za sva 3 bolesnika. Transaminaze u serumu bile su ispod gornje granice normale (GGN) za 1 bolesnika i povišene (≥ 2 puta od GGN) za 2 bolesnika pri početnoj vrijednosti, povišene za 2 bolesnika u analizi najlošije vrijednosti nakon početne vrijednosti, ali su bile ispod GGN za sva 3 bolesnika u analizi najbolje vrijednosti nakon liječenja.

Analiza djelotvornosti također je pokazala da je liječenje kolatnom kiselinom značajno poboljšalo vrijednosti ALT-a i AST-a kod bolesnika stratificiranih prema defektima pojedinačnog enzima. Vezano uz primarnu dijagnozu, pomak prema poboljšanju vrijednosti ALT-a i AST-a uočen je u grupama s pojedinačnim defektom.

U ispitivanju CAC-002-01 za bolesnike s ukupnim defektima pojedinačnog enzima, žučne kiseline u urinu i transaminaze u serumu nisu se značajno promijenile od početne vrijednosti u usporedbi s najlošijom vrijednosti nakon početne vrijednosti. Statistički značajne promjene uočene su u analizi usporedbe početne vrijednosti i najbolje vrijednosti nakon početne vrijednosti za žučne kiseline u urinu uz znatna smanjenja u izraženim, značajnim i neznatnim abnormalnostima te uz povišenja u normalnim spektrima. Statistički značajna poboljšanja također su bila uočena u analizi usporedbe početne vrijednosti i najbolje vrijednosti nakon početne vrijednosti za transaminaze u serumu. Visina i težina pokazale su slična poboljšanja. Srednje vrijednosti ukupnog bilirubina ostale su stabilne u analizi usporedbe početne vrijednosti i najlošije vrijednosti nakon početne i smanjene u analizi usporedbe početne vrijednosti i najbolje nakon početne.

Unutar podskupine bolesnika s CTX-om (n=8), 3 su prešla iz ispitivanja CAC-91-10-10 i primali su liječenje kolatnom kiselinom na početku ispitivanja. Preostalih 5 bolesnika nisu ranije primili to liječenje. Žučne kiseline u urinu bile su normalne za sve bolesnike (100%) u procjenama početne vrijednosti i najlošije vrijednosti nakon početne vrijednosti te za većinu bolesnika (88%) u procjeni najbolje vrijednosti nakon početne vrijednosti; 1 bolesnik (12%) imao je neznatno povišene žučne kiseline u urinu u procjeni najbolje vrijednosti nakon početne vrijednosti. Transaminaze u serumu bile su ispod GGN za većinu bolesnika (71-100%) u početnoj vrijednosti te za većinu bolesnika (86%) u procjeni najlošije vrijednosti nakon početne vrijednosti i za sve bolesnike (100%) u procjeni najbolje vrijednosti nakon početne vrijednosti.

Pedijatrijska populacija

Prijavljeno kliničko iskustvo prikupljeno je iz populacije bolesnika s poremećajem primarne sinteze žuči, koja obuhvaća uglavnom dojenčad u dobi od jednog mjeseca, djecu i adolescente.

Druge informacije

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti i zbog etičkih razloga nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija i farmakološko djelovanje žučnih kiselina, poput kolatne kiseline, ograničeno je većinom na enterohepatičku cirkulaciju, što uključuje crijevo, portalnu venu, jetru i žučni trakt.

Peroralno primijenjena kolatna kiselina apsorbira se pasivnom difuzijom cijelom dužinom gastrointestinalnog trakta. Nakon što se apsorbira, egzogena kolatna kiselina ulazi u tjelesni rezervoar žučne kiseline i podvrgava se višestrukim ciklusima enterohepatičke cirkulacije. Kolatna kiselina prelazi u jetru u portalnoj krvi, u kojoj je umjereno vezana na albumin. U jetri se kolatna kiselina izdvaja iz portalne krvi višestrukim mehanizmima, uključujući pasivnu difuziju i transportere. Unutar jetre, kolatna kiselina se amidira u omjerima specifičnim za pojedinu vrstu, s glicinom i/ili taurinom, u hidrofилнији, konjugirani oblik. Konjugirana kolatna kiselina se izlučuje u žuč te prelazi u tanko crijevo, gdje, s drugim komponentama žuči, obavlja svoju primarnu probavnu funkciju. Konjugirana kolatna kiselina apsorbira se u ileumu putem transporterata, vraća se natrag u jetru i ulazi u drugi ciklus enterohepatičke cirkulacije.

Konjugirana kolatna kiselina koja nije apsorbirana u ileumu odlazi u debelo crijevo, gdje ju mogu metabolizirati bakterije, prvenstveno dekonjugacijom i 7-dehidroksilacijom. Dekonjugirana kolatna kiselina i deoksikolatna kiselina, produkt 7-dehidroksilacije, pasivno se apsorbiraju u debelom crijevu i prenose se portalnom krvlju natrag u jetru, gdje nastupa ponovna konjugacija. Na ovaj način većina se rezervoara žučne kiseline sačuva i cirkulira više puta tijekom hranjenja. Sva kolatna kiselina koja se ne apsorbira, izlučuje se u feces, bilo u nepromijenjenom obliku ili nakon dehidroksilacije putem bakterijskog metaboliziranja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena formalna neklinička ispitivanja o sigurnosti primjene, no podaci u literaturi ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne toksičnosti.

Postoji ograničeni broj ispitivanja na životinjama kojima je utvrđeno da je kolatna kiselina primijenjena peroralno u trajanju do 26 tjedana u dozama značajno većima od terapijskih doza dobro podnošena bez mortaliteta, bez učinaka na tjelesnu težinu ili unos hrane i bez dokaza značajnih makroskopskih ili mikroskopskih nalaza u jetri. U ispitivanju ponovljenih doza, često prijavljeni učinci kolatne kiseline uključivali su smanjenje tjelesne težine, proljev i oštećenje jetre s povišenim transaminazama iako se smatra da su povezani s farmakološkim učincima metabolizma žučne kiseline.

Povećana masa jetre i žučni kamenci također su prijavljeni u ispitivanjima ponovljenih doza, u kojima je kolatna kiselina primijenjena istovremeno s kolesterolom.

Blago povišen krvni tlak uočen je u štakora nakon 30-dnevne primjene kolatne kiseline u otprilike četverostrukoj terapijskoj dozi s povišenim vazokonstriktorskim odgovorima na noradrenalin istovremeno sa smanjenim razinama aldosterona i povišenim kortikosteronom, no štetni klinički znakovi nisu uočeni.

Kolatna kiselina nije mutagena, no utvrđeno je da istovremena primjena kolatne kiseline s poznatim karcinogenima povećava nastanak tumora u usporedbi sa samim poznatim karcinogenom. Ovo je rezultiralo identifikacijom kolatne kiseline kao promotora tumora, smatra se putem hiperproliferacije kolorektalnog epitela u prisutnosti sekundarnih žučnih kiselina.

Primjena jedne doze kolatne kiseline intravenozno kod gravidnih ovaca u kasnoj gestaciji pokazala je sistemsku izloženost kolatnoj kiselini u fetusa bez drugih učinaka na majku ili fetus, izuzev povećanja broja ranih poroda. Relevantnost životinjskih podataka na sigurnost terapije kolatnom kiselinom je nepouzdana zbog poznate visoke varijabilnosti među životinjama u homeostazi žučne kiseline. Bilijarni žučni alkoholi i žučne kiseline pokazuju značajnu strukturalnu raznolikost diljem životinjskih vrsta.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična silicirana
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule od 250 mg

želatina
titanijev dioksid (E171)

Tinta

šelak glazura (E904)
Propilenglikol (E1520)
Jaka otopina amonijaka (E527)
Kalijev hidroksid (E525)
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon što se boca otvori, lijek se mora iskoristiti u roku od 3 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijela boca od 185 ml, od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorena s 38 mm bijelim navojnim zatvaračem sigurnim za djecu od HDPE sa zalijepljenim jastučićem (karton, vosak i aluminijska folija).

Veličina pakiranja: 90 kapsula.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Za dojenčad i djecu koja ne mogu progutati kapsule, kapsula se može pažljivo otvoriti te sadržaj pomiješati s hranom. Za malu dojenčad sadržaj se može pomiješati s adaptiranim mlijekom, izdojenim majčinim mlijekom ili voćnom kašicom, a za dojenčad i djecu mlađu od 6 godina može se odmah pomiješati s mekanom hranom poput pire krumpira ili pirea od jabuke. Mješavina se mora konzumirati odmah nakon pripreme. Miješanje sadržaja kapsule osmišljeno je kako bi se prikrilo neugodan okus sadržaja kapsule nakon što se otvori, no nisu dostupni podaci o kompatibilnosti ili palatabilnosti. Sadržaj kapsula ostaje u obliku finih granula u mlijeku ili hrani.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/13/895/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA

20. studenog 2015

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

<{DD mjesec GGGG}>

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

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francuska

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)

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Slijedom navedenog, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i 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 omjer izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja usuglasit će konačan edukacijski materijal s nadležnim tijelom u državi članici. Nositelj odobrenja treba osigurati da u trenutku stavljanja lijeka u promet svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati lijek imaju sve informacije o ispravnoj i sigurnoj primjeni lijeka.

Edukacijski materijal liječnika treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Sažetak opisa svojstava lijeka

- Informacije o:
 - izračunu ispravne doze i potrebi davanja upute njegovateljima o načinu ispravne primjene lijeka
 - simptomima i znakovima predoziranja i liječenju istih

E. POSEBNE OBVEZE ZA ISPUNJAVANJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući je ovo odobrenje u iznimnim okolnostima, a temeljem članka 14(8) Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, provoditi sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Praćenje dugoročne sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika liječenih lijekom Kolbam iz registra bolesnika, za koje su detalji navedeni u planu upravljanja rizikom. Registar će pratiti prispjele podatke o djelotvornosti i sigurnosti u liječenju prirođenih grešaka u sintezi primarne žučne kiseline u dojenčadi, djece, adolescenata i odraslih osoba zbog manjkavosti sterol 27-hidroksilaze (manifestira se kao cerebrotendinozna ksantomatoza, CTX), 2- (ili α -) metilacil-CoA racemaze (AMACR) i kolesterol 7 α -hidroksilaze (CYP7A1). Izvješća o napretku popunjavanja registra dostavljaju se istovremeno s PSUR-ovima i godišnjim ponovnim izvješćima o dokumentaciji o lijeku. Napredak i rezultati ovog registra tvore bazu godišnjih ponovnih ocjena omjera koristi i rizika za Kolbam.	- PSUR-ovi - Godišnje ponovno izvješće o dokumentaciji o lijeku

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Kolbam 50 mg tvrde kapsule
kolatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka kapsula sadrži 50 mg kolatne kiseline

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula.
90 kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne žvakati.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
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

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Upotrijebiti u roku od 3 mjeseca nakon otvaranja.

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

Neiskorišteni lijek vratite ljekarniku kako bi ga zbrinuo.

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

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

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

EU/1/13/895/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kolbam 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA

Kolbam 50 mg tvrde kapsule
kolatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka kapsula sadrži 50 mg kolatne kiseline

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula.
90 kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne žvakati.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
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

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Upotrijebiti u roku od 3 mjeseca nakon otvaranja.

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

Neiskorišteni lijek vratite ljekarniku kako bi ga zbrinuo.

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

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

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

EU/1/13/895/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Kolbam 250 mg tvrde kapsule
kolatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka kapsula sadrži 250 mg kolatne kiseline

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula.
90 kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne žvakati.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
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

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Upotrijebiti u roku od 3 mjeseca nakon otvaranja.

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

Neiskorišteni lijek vratite ljekarniku kako bi ga zbrinuo.

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

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

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

EU/1/13/895/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kolbam 250 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA

Kolbam 250 mg tvrde kapsule
kolatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka kapsula sadrži 250 mg kolatne kiseline

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula.
90 kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne žvakati.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
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

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Upotrijebiti u roku od 3 mjeseca nakon otvaranja.

Lijek koji više nije odobren

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

Neiskorišteni lijek vratite ljekarniku kako bi ga zbrinuo.

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

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

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

EU/1/13/895/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU
Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Kolbam 50 mg tvrde kapsule Kolbam 250 mg tvrde kapsule kolatna 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, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- 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, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je kolbam i za što se koristi

Kolbam sadrži tvar koja se naziva kolatna kiselina.

U tijelu se kolatna kiselina prirodno stvara u jetri i sastavni je dio žuči, tekućine koja pomaže pri probavi i apsorpciji masti i vitamina iz hrane. Kolatna kiselina također pospješuje normalan rast u djece. Bolesnici s određenim stanjima poznatima kao prirodene greške sinteze žuči ne mogu normalno proizvoditi kolatnu kiselinu i žuč, što uzrokuje stvaranje i nakupljanje abnormalnih tvari koje mogu oštetiti jetru.

Kolbam se primjenjuje za liječenje ovih „prirodnih grešaka sinteze žučne kiseline“. Zamjenjujući kolatnu kiselinu koja nedostaje, Kolbam stimulira stvaranje normalne žuči i pomaže spriječiti nakupljanje abnormalnih tvari u jetri. Kod dojenčadi u razvoju, liječenje kolatnom kiselinom pomaže pri normalnom razvoju jetre i sustava za cirkulaciju žuči.

Kolbam se može primjenjivati u dobi od jednog mjeseca života, a bolesnici koji boluju od ovih stanja trebat će liječenje do kraja svog života.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Kolbam

Nemojte uzimati Kolbam

- Ako ste alergični na kolatnu kiselinu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- Ako uzimate fenobarbital (lijek koji se koristi u liječenju epilepsije). Pogledajte dio „Drugi lijekovi i Kolbam“.

Upozorenja i mjere opreza

Tijekom liječenja Vaš će liječnik obaviti različite pretrage krvi i mokraće u različitim razdobljima kako bi provjerio kako Vaše tijelo prihvaća lijek te utvrdio dozu koja Vam je potrebna. Češće pretrage su potrebne ako brzo rastete, ako ste bolesni ili ako ste trudni.

Ako bolujete od stanja koje se naziva obiteljska hipertrigliceridemija, Vaš liječnik će možda morati povećati Vašu dozu kolatne kiseline.

Vaš će Vam liječnik savjetovati ako iz bilo kojeg razloga morate prekinuti liječenje kolatnom kiselinom.

Djeca

Sigurnost i učinkovitost kolatne kiseline nisu ispitani kod dojenčadi mlađe od mjesec dana starosti.

Starije osobe

Sigurnost i učinkovitost kolatne kiseline nisu ispitani kod osoba starijih od 65 godina.

Drugi lijekovi i Kolbam

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

Fenobarbital može spriječiti djelovanje kolatne kiseline. Ne uzimajte nikakav fenobarbital dok uzimate kolatnu kiselinu. Pogledajte prethodni dio „Nemojte uzimati Kolbam“.

Ciklosporin može utjecati na razine kolatne kiseline. Ako liječnik smatra da je potrebno nastaviti s uzimanjem ciklosporina, on će pažljivo kontrolirati razine žučnih kiselina u Vašoj krvi i mokraći, te će prilagoditi dozu kolatne kiseline prema potrebi.

Lijekovi koji snižavaju razine kolesterola u krvi, poput kolestiramina, kolestipola ili kolesevelama, i određeni antacidi koji sadrže aluminij (primjerice lijekovi za ublažavanje probavnih tegoba) mogu utjecati na apsorpciju kolatne kiseline. Vaš liječnik će Vam savjetovati da uzimate kolatnu kiselinu najmanje 5 sati prije ili nakon uzimanja drugog lijeka.

Ovo su samo neki od lijekova koji mogu utjecati na način na koji Kolbam djeluje:

- estrogen,
- oralni kontraceptivi,
- lijekovi za snižavanje lipida poput klofibrata.

Ovi lijekovi povećavaju stvaranje kolesterola u jetri, a rezultat je sprječavanje ispravnog djelovanja kolatne kiseline.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Primjena kolatne kiseline može se razmotriti tijekom trudnoće, ako Vaš liječnik smatra da koristi za Vas nadmašuju moguće rizike. Obratite se liječniku za savjet.

Možete nastaviti dojiti svoje dijete tijekom liječenja kolatnom kiselinom s obzirom na to da se razine u majčinom mlijeku smatraju preniskima da bi mogle naškoditi djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se utjecaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako primjenjivati kolbam

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

Preporučena doza se temelji na Vašoj tjelesnoj težini (10 - 15 mg po kg) koja se uzima kao jedna doza jedanput dnevno ili podijeljeno u dvije doze, i to jedna ujutro i jedna navečer. Liječnik će Vas obavijestiti koliko kapsula morate uzeti, te kada morate uzeti kapsule.

Preporučuje se uzimanje kapsula s hranom jer ovaj način primjene čini kolatnu kiselinu učinkovitijom te također smanjuje vjerojatnost proljeva.

Primjena u djece

Za dojenčad i djecu koja ne mogu progutati kapsule, otvorite kapsulu lagano je uvijajući te dodajte sadržaj u adaptirano mlijeko, izdojeno majčino mlijeko ili voćnu kašicu u primjerenu čistu posudu. Mješavina se mora konzumirati odmah nakon pripreme.

Miješanje sadržaja kapsule s hranom trebalo bi prikriti neugodan okus lijeka. Sadržaj kapsule ostaje u obliku finih granula u mlijeku ili hrani.

Važno je dati cjelokupan sadržaj kapsule dojenčetu ili malom djetetu, u slučaju kada se ne mogu dati cijele kapsule. Pokušajte osigurati da dijete ponovno uzme istu količinu lijeka, ako ispljune ili odbije uzeti bilo koju količinu doze.

Primjena u odraslih

Progutajte svaku kapsulu cijelu s vodom, bilo neposredno prije ili odmah nakon konzumiranja hrane. Ne žvačite kapsulu. Ne uzimajte više kapsula nego što Vam je liječnik savjetovao.

Ako uzmete više lijeka Kolbam nego što ste trebali

Nije izgledno da će kolatna kiselina uzrokovati ozbiljne nuspojave no trebate se obratiti svom liječniku za savjet ako ste Vi ili Vaše dijete uzeli količinu koja je veća od propisane.

Ako ste zaboravili uzeti Kolbam

Uzmite sljedeću dozu čim se sjetite samo ukoliko do sljedeće doze preostaje više od 12 sati. Nikad nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Kolbam

Ovaj je lijek namijenjen za dugotrajnu primjenu. Ako prestanete uzimati lijek, abnormalne tvari u Vašoj žuči mogu se ponovno nakupiti do razina prije početka liječenja, što može uzrokovati oštećenje jetre.

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

4. Moguće nuspojave

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

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- žgaravica (vraćanje želučane kiseline)
- proljev
- osjećaj iscrpljenosti (opće slabosti)
- žutilo kože (žutica)
- lezije kože
- osjećaj mučnine (blaga mučnina)

- osjećaj bockanja i iglica (blaga periferna neuropatija)

Nuspojave nepoznate učestalosti (ne mogu se procijeniti na temelju dostupnih podataka):

- povišeni enzimi jetre (transaminaze u serumu)
- žučni kamenici
- blago peckanje (svrbež)

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 Kolbam

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Upotrijebiti u roku od 3 mjeseca nakon otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti 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 Kolbam sadrži

- Djelatna tvar je kolatna kiselina.
Kolbam 50 mg: svaka kapsula sadrži 50 mg kolatne kiseline.
Kolbam 250 mg: svaka kapsula sadrži 250 mg kolatne kiseline.
- Pomoćne stvari su:

Sadržaj kapsule:

- silicirana mikrokristalična celuloza
- magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

- želatina
- titanijev dioksid (E171)

Kolbam 50 mg također sadrži također crveni željezov oksid (E172).

Tinta za označavanje

- šelak glazura (E904)
- propilenglikol (E1520)
- jaka otopina amonijaka (E527)
- kalijev hidroksid (E525)
- željezov oksid, crni (E172)

Kako Kolbam izgleda i sadržaj pakiranja

Kolbam je dostupan u obliku tvrdih kapsula. Svaka kapsula sadrži bijeli prašak. Kapsule od 50 mg su narančaste boje (crnim natpisom „ASK001“ i „50 mg“). Kapsule od 250 mg su bijele boje (crnim natpisom „ASK002“ i „250 mg“).

Pakiranje sadrži 90 kapsula.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francuska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u DD mjesec GGGG.

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

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.