

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicine non più autorizzate

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kolbam 50 mg capsule rigide.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 50 mg di acido colico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsula da 50 mg: misura della capsula 2, con testa (stampa nera "ASK001") e corpo (stampa nera "50 mg") arancione vivo e. Le capsule contengono una polvere bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kolbam è indicato per il trattamento dei difetti congeniti nella sintesi degli acidi biliari primari dovuti a deficit di sterolo 27-idrossilasi (che si presenta come xantomatosi cerebrotendinea, CTX), deficit di 2- (o α -) metilacil-CoA racemasi (AMACR) o deficit di colesterolo 7 α -idrossilasi (CYP7A1) in lattanti, bambini da un mese di età, adolescenti fino a 18 anni e adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da medici, compresi i pediatri, con esperienza specifica nella gestione dei suddetti deficit.

Posologia

La dose raccomandata di acido colico nel trattamento dei difetti congeniti della sintesi degli acidi biliari primari è 10-15 mg/kg/die, come dose singola giornaliera o in dosi rifratte, sia per i pazienti adulti che per i pazienti pediatrici. La dose deve essere successivamente titolata fino a raggiungere l'effetto desiderato, senza superare la dose massima di 15 mg/kg/die.

Qualora la dose calcolata non sia un multiplo di 50, deve essere selezionata la dose più vicina al di sotto di quella massima di 15 mg/kg/die, a condizione che sia sufficiente per l'inibizione degli acidi biliari urinari. In caso contrario, deve essere scelta la successiva dose più elevata.

I pazienti devono essere monitorati inizialmente ogni tre mesi nel corso del primo anno, ogni 6 mesi nel corso dei tre anni successivi e in seguito annualmente. In caso di persistente mancanza di risposta terapeutica alla monoterapia con acido colico, devono essere considerate altre opzioni di trattamento, vedere paragrafo 4.4.

Durante l'inizio della terapia e l'aggiustamento della dose, i livelli di acidi biliari nel siero e nelle urine devono essere monitorati in modo intensivo, mediante tecniche analitiche idonee. Devono essere determinate le concentrazioni dei metaboliti anormali degli acidi biliari sintetizzati successivamente. Deve essere scelta la dose minima di acido colico in grado di ridurre efficacemente i metaboliti degli acidi biliari il più possibile vicino allo zero.

I pazienti trattati in precedenza con altri acidi biliari o altri preparati a base di acido colico devono essere attentamente monitorati, con la stessa modalità, durante l'inizio della terapia con Kolbam. La dose deve essere aggiustata di conseguenza come descritto sopra.

Devono essere monitorati anche i parametri epatici. Un aumento concomitante dei livelli sierici di gammaglutamiltransferasi (GGT), alanina aminotransferasi (ALT) e/o acidi biliari oltre la norma può indicare un sovradosaggio. All'inizio del trattamento con acido colico è stato osservato un innalzamento transitorio delle transaminasi, che non indica la necessità di ridurre la dose se la gamma-GT non è aumentata e se i livelli di acidi biliari sierici sono in calo o nella norma.

Dopo il periodo iniziale, devono essere determinati come minimo ogni anno i livelli di acidi biliari sierici e urinari (mediante tecniche analitiche idonee) e i parametri di funzionalità epatica, con conseguente aggiustamento della dose. Per il monitoraggio della terapia durante i periodi di rapida crescita, malattia concomitante e gravidanza devono essere eseguiti esami ulteriori o con maggiore frequenza (vedere paragrafo 4.6).

Popolazioni speciali

Pazienti con ipertrigliceridemia familiare

È presumibile che nei pazienti con nuova diagnosi o anamnesi di ipertrigliceridemia familiare vi sia uno scarso assorbimento dell'acido colico a livello intestinale. La dose di acido colico per i pazienti con ipertrigliceridemia familiare dovrà essere stabilita e aggiustata secondo necessità; può essere richiesta una dose elevata al fine di inibire gli acidi biliari urinari (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dell'acido colico nei neonati di età inferiore a un mese non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Pazienti anziani (di età superiore a 65 anni)

La sicurezza e l'efficacia dell'acido colico nei pazienti anziani non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Insufficienza renale

Non ci sono dati disponibili sui pazienti con insufficienza renale. Tuttavia, questi pazienti devono essere tenuti sotto attenta osservazione e la dose di acido colico deve essere titolata individualmente.

Insufficienza epatica

La maggior parte dei pazienti con difetti congeniti del metabolismo degli acidi biliari presentava un certo grado di insufficienza epatica al momento della diagnosi; nella maggior parte dei pazienti, l'insufficienza epatica è migliorata o si è risolta con il trattamento. La dose di acido colico deve essere aggiustata individualmente.

Non sono disponibili dati riguardo al trattamento con acido colico nei pazienti con difetti congeniti del metabolismo degli acidi biliari e insufficienza epatica non correlata alla malattia primaria. In assenza di esperienza clinica in tali pazienti, non è possibile esprimere raccomandazioni sull'aggiustamento della dose. I pazienti con insufficienza epatica non correlata alla malattia primaria trattati con acido colico vengono attentamente monitorati.

Modo di somministrazione

Si raccomanda di assumere l'acido colico con il cibo (vedere paragrafo 4.5), approssimativamente alla stessa ora ogni giorno, al mattino e/o alla sera. Le capsule devono essere ingerite intere con acqua. Nel caso di lattanti e bambini che non sono in grado di ingoiare le capsule, queste possono essere aperte e il loro contenuto aggiunto ad alimenti per lattanti o succo. Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso concomitante con fenobarbitale (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il trattamento con acido colico deve essere interrotto se, in caso di funzione epatocellulare anormale, misurata mediante il tempo di protrombina, tale funzione non migliora entro 3 mesi dall'inizio del trattamento con acido colico. Deve essere osservata una concomitante riduzione degli acidi biliari totali urinari.

Il trattamento deve essere sospeso prima se vi sono indicatori evidenti di una grave insufficienza epatica.

Ipertrigliceridemia familiare

Nei pazienti con ipertrigliceridemia familiare di nuova diagnosi o con anamnesi positiva per ipertrigliceridemia familiare può riscontrarsi uno scarso assorbimento di acido colico a livello intestinale. La dose di acido colico per i pazienti con ipertrigliceridemia familiare dovrà essere stabilita e aggiustata secondo necessità (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con acido colico e medicinali somministrati in concomitanza o alimenti.

È stato dimostrato che il fenobarbitale aumenta le dimensioni del pool e il turnover dell'acido colico ed ha quindi un effetto antagonista nei confronti dell'azione desiderata dell'acido colico nei pazienti. Pertanto, l'uso di fenobarbitale è controindicato nei pazienti trattati con acido colico (vedere paragrafo 4.3).

Le interazioni farmacologiche con l'acido colico si riferiscono principalmente a medicinali in grado di interrompere il circolo enteroepatico degli acidi biliari, quali ad es. gli agenti sequestranti colestiramina, colestipolo o colesvelam. È stato dimostrato che gli antiacidi a base di alluminio assorbono gli acidi biliari *in vitro* e possono presumibilmente ridurre i livelli di acido colico analogamente a quanto avviene con i sequestranti degli acidi biliari. Qualora sia necessario l'uso di un preparato contenente una di queste sostanze, l'assunzione deve avvenire almeno 5 ore prima o dopo la somministrazione di acido colico.

La ciclosporina altera la farmacocinetica dell'acido colico mediante l'inibizione della captazione epatica e della secrezione epatobiliare degli acidi biliari, così come attraverso la sua farmacodinamica inibendo la colesterolo 7 α -idrossilasi. La somministrazione concomitante deve essere evitata. Se si ritiene necessaria la somministrazione di ciclosporina, devono essere attentamente monitorati i livelli di acidi biliari nel siero e nelle urine e la dose di acido colico deve essere aggiustata di conseguenza.

Gli estrogeni, i contraccettivi orali e il clofibrato (e probabilmente altre sostanze ipolipemizzanti) aumentano la secrezione di colesterolo epatico e favoriscono la formazione di calcoli di colesterolo, pertanto possono neutralizzare l'efficacia dell'acido colico. Qualsiasi medicinale implicato nella colestasi indotta da farmaci attraverso l'inibizione dei trasportatori potrebbe, in caso di

somministrazione concomitante, ridurre l'efficacia del trattamento con acido colico. In tali casi, devono essere attentamente monitorati i livelli sierici/biliari di acido colico e la dose deve essere aggiustata di conseguenza.

L'effetto del cibo sulla biodisponibilità dell'acido colico non è stato studiato. Esiste la possibilità teorica che la somministrazione di cibo possa aumentare la biodisponibilità dell'acido colico e migliorare la tollerabilità. Si raccomanda di assumere l'acido colico con il cibo (vedere paragrafo 4.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati di sicurezza relativi all'uso di acido colico in donne in gravidanza sono in numero limitato. In donne trattate con acido colico sono state riferite gravidanze con esito normale.

I dati limitati derivati da studi sugli animali non indicano una tossicità riproduttiva diretta (vedere paragrafo 5.3). L'uso di acido colico durante la gravidanza può essere considerato, se il medico ritiene che i benefici per la paziente siano superiori al possibile rischio.

Allattamento

Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di acido colico/metaboliti nel latte materno. Dati disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di acido colico nel latte (vedere paragrafo 5.3). Alle dosi terapeutiche non si ritiene che l'acido colico possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica all'acido colico di donne che allattano è trascurabile (vedere paragrafo 5.2). L'acido colico può essere usato durante l'allattamento se il medico ritiene che i benefici per la paziente siano superiori al possibile rischio.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti dell'acido colico sulla fertilità. Alle dosi terapeutiche non si prevede alcun effetto sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. L'acido colico non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse nei pazienti (adulti e bambini) trattati con acido colico sono in genere di lieve-moderata gravità; le principali reazioni osservate sono riportate nella tabella di seguito. Gli eventi sono stati transitori e in genere non hanno interferito con la terapia.

Tabella delle reazioni avverse

Sulla base dei dati delle sperimentazioni cliniche, le reazioni avverse nei pazienti (adulti e bambini) trattati con acido colico sono in genere di lieve-moderata gravità e sono elencate nella tabella seguente.

Le reazioni avverse sono classificate per sistemi e organi, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nella tabella seguente sono elencate anche le reazioni avverse riferite in letteratura con frequenza non nota.

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Termine preferito | Frequenza |
|---|--|--------------------------------|
| <i>Patologie del sistema nervoso</i> | Neuropatia periferica lieve | Comune |
| <i>Patologie gastrointestinali</i> | Diarrea | Comune |
| | Nausea lieve | Comune |
| | Reflusso lieve | Comune |
| | Diarrea moderata | Comune |
| | Esofagite da reflusso | Comune |
| <i>Patologie epatobiliari</i> | Ittero Aumento delle transaminasi sieriche Calcoli biliari | Comune Non nota Non nota |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i> | Lesione cutanea | Comune |
| | Prurito | Non nota |
| <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> | Malessere | Comune |

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le reazioni avverse riferite in letteratura sono prurito e aumento delle transaminasi sieriche in uno o due bambini trattati con dosi elevate di acido colico; tuttavia, queste reazioni avverse si sono risolte con la riduzione della dose. È nota anche la comparsa di diarrea in caso di dosi eccessive di acido colico.

Dopo la terapia a lungo termine sono stati riferiti calcoli biliari.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riferiti episodi di sovradosaggio sintomatico (o regime posologico eccessivo), compreso il sovradosaggio accidentale. Le caratteristiche cliniche si limitavano a prurito e diarrea. I test di laboratorio mostravano aumenti delle concentrazioni sieriche di gammaglutamiltransferasi (GGT), transaminasi e acidi biliari. La riduzione della dose ha comportato la risoluzione dei segni clinici e la correzione dei parametri di laboratorio anormali.

In caso di sovradosaggio, tenere sotto osservazione il paziente e istituire un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia biliare ed epatica, preparati a base di acidi biliari, codice ATC: A05AA03

Meccanismo d'azione

Dopo la somministrazione di acido colico, si verifica una sottoregolazione della sintesi degli acidi biliari e si ha una forte riduzione o la quasi completa scomparsa degli acidi biliari anormali. In concomitanza con la scomparsa dei metaboliti degli acidi biliari atipici, si ha una costante riduzione e

normalizzazione dei livelli sierici degli enzimi epatici. Il trattamento con acido colico orale stimola il flusso e la secrezione biliari, inibisce la produzione e l'accumulo di precursori degli acidi biliari epatotossici e colestatici e facilita l'assorbimento dei grassi, senza effetti indesiderati tossici alle dosi terapeutiche.

Effetti farmacodinamici

I difetti congeniti della sintesi degli acidi biliari primari comportano anomalie congenite degli enzimi primari responsabili della catalizzazione di reazioni chiave nella sintesi dell'acido colico e chenodesossicolico. In letteratura sono descritti numerosi difetti enzimatici. Tra i difetti primari si annoverano, tra gli altri:

- deficit di sterolo 27-idrossilasi (che si presenta come CTX)
- deficit di AMACR
- deficit di CYP7A1

Il trattamento con acido colico esogeno è destinato a rimpiazzare gli acidi biliari fisiologici in caso di difetti congeniti della sintesi degli acidi biliari. L'acido colico è uno degli acidi biliari primari nell'uomo, da cui dipendono funzioni fisiologiche essenziali. Lo scopo di sostituire l'acido colico mancante è ripristinare le principali funzioni di questo acido biliare, consistenti nel trasporto di lipidi sotto forma di micelle miste, nell'attivazione della colipasi e della digestione e assorbimento dei grassi, nell'assorbimento delle vitamine liposolubili e nell'induzione del flusso biliare, prevenendo così la colestasi.

L'azione farmacodinamica dell'acido colico è l'inibizione retroattiva della sintesi dei prodotti biosintetici degli acidi biliari parziali tossici, derivanti dal blocco della normale via di sintesi degli acidi biliari. L'acido colico causa una sottoregolazione della biosintesi degli acidi biliari attraverso l'attivazione del recettore farnesoide X, che reprime la trascrizione del gene CYP7A1 che codifica per la colesterolo 7 α -idrossilasi, l'enzima limitante la velocità di sintesi degli acidi biliari. In ciascuno dei deficit degli acidi biliari primari dovuti a difetti enzimatici nella via di biosintesi, l'assenza di acidi biliari primari provoca colestasi e accumulo non regolato di precursori degli acidi biliari tossici. Il razionale per la terapia con acido colico è il miglioramento del flusso biliare e dell'assorbimento dei grassi e il ripristino di un'inibizione retroattiva fisiologica sulla sintesi degli acidi biliari, riducendo la produzione di precursori degli acidi biliari tossici.

Efficacia e sicurezza clinica

Lo studio CAC-91-10-10 (Indagine sulla patogenesi della malattia epatica in pazienti con difetti congeniti del metabolismo degli acidi biliari) è stato condotto dal 1992 al 2009 per valutare l'efficacia terapeutica e la sicurezza dell'acido colico, nel trattamento di pazienti con difetti congeniti identificati del metabolismo degli acidi biliari. Lo studio aveva un disegno in aperto, a braccio singolo, non randomizzato. Hanno preso parte allo studio clinico 85 pazienti in totale, 52 dei quali presentavano disturbi della sintesi degli acidi biliari primari, tra cui i 3 enzimi singoli seguenti:

- deficit di sterolo 27-idrossilasi (che si presenta come CTX; n=5)
- deficit di AMACR (n=1)
- deficit di CYP7A1 (n=1)

Hanno ricevuto il trattamento con acido colico 79 pazienti in totale, 49 dei quali soffrivano di un difetto di un enzima primario.

Lo studio CAC-002-01 (uno studio di continuazione in aperto, monocentrico, non randomizzato, sul trattamento con capsule di acido colico in soggetti con difetti congeniti della sintesi degli acidi biliari) era la continuazione dello studio CAC-91-10-10 ed è iniziato il 1° gennaio 2010. Lo studio è stato completato il 31 luglio 2016. Ha seguito un disegno in aperto, a braccio singolo, non randomizzato e ha incluso soggetti eleggibili trattati in precedenza con acido colico durante gli studi CAC-91-10-10 e CAC-001-01 e soggetti di nuova diagnosi. È stata valutata l'efficacia terapeutica e la sicurezza del trattamento con acido colico nei pazienti con difetti congeniti del metabolismo degli acidi biliari. In totale, 53 pazienti hanno partecipato allo studio clinico e hanno ricevuto almeno una dose di acido

colico: 22 (42%) erano naïve al trattamento, cioè hanno ricevuto la prima dose di acido colico durante lo studio CAC-002-01. Dei 53 pazienti trattati, 41 (77%) presentavano disturbi della sintesi degli acidi biliari primari, tra cui deficit di sterolo 27-idrossilasi (che si presenta come CTX; n=8) e deficit di AMACR (n=1).

In tutti gli studi è stata somministrata una dose di 10-15 mg/kg/die.

L'efficacia è stata dimostrata in due modi:

- (a) il trattamento con acido colico produce un miglioramento della funzione epatica, dimostrato da un miglioramento dei valori dei test della funzione epatica
- (b) i dati della spettrometria di massa con bombardamento ad atomi veloci (FAB-MS) dimostrano un'efficacia, evidenziando che il trattamento con acido colico ha prodotto una soppressione degli acidi biliari urinari anormali che avevano inizialmente condotto alla diagnosi.

Di tutti i pazienti trattati nello studio CAC-91-10-10, 49 pazienti presentavano un difetto di un singolo enzima. In questo insieme di pazienti, circa un quarto era di età inferiore o pari a 6 mesi alla diagnosi, mentre circa un terzo era di età compresa tra 7 e 36 mesi. In media, i pazienti di questo sottogruppo avevano 3 anni all'inizio del trattamento e l'età minima e massima erano, rispettivamente, 0 e 14 anni.

Nello studio CAC-002-01, l'età media dei pazienti al basale era di 9,0 anni, con un intervallo di età compreso tra 0,1 e 35,6 anni. I pazienti colpiti presentano spesso co-morbilità significative, incluso deterioramento del SNC, che non sarebbero trattate affrontando gli effetti dei difetti biliari.

Dei 49 pazienti con un difetto di un singolo enzima trattati nello studio CAC-91-10-10 e inclusi nell'analisi di sicurezza, 42 avevano almeno una valutazione pre-trattamento e una valutazione post-trattamento per gli acidi biliari urinari e i test della funzione epatica; peso e altezza sono stati inclusi nell'analisi di efficacia primaria.

Dei 52 pazienti descritti sopra, inclusi nello studio CAC-91-10-10 durante il periodo di studio di 17 anni, 6 sono deceduti, 3 non avevano evidenza di trattamento, 4 hanno cessato lo studio, 10 sono stati persi al follow-up e per 1 il recupero dei dati non ha avuto esito positivo.

Dei 41 pazienti descritti sopra, trattati nello studio CAC-002-01, 13 pazienti hanno interrotto lo studio: 8 a causa di eventi avversi, 1 per mancanza/perdita di efficacia, 1 è stato perso al follow-up e 3 hanno ritirato il consenso.

Nello studio CAC-91-10-10, l'analisi di efficacia ha dimostrato che il trattamento con acido colico migliora (ossia riduce) significativamente l'escrezione di acidi biliari urinari nei pazienti con difetti di enzimi singoli. Un miglioramento generale del grado di acidi biliari urinari atipici è stato altresì osservato in gruppi di difetti individuali. Nei pazienti con CTX (N=3), gli acidi biliari urinari al basale erano normali per 1 paziente ed elevati per 2 pazienti, elevati per tutti i pazienti nella peggiore analisi post-trattamento e normali nella migliore valutazione post-basale per tutti e 3 i pazienti. Le transaminasi sieriche erano inferiori all'ULN per 1 paziente ed elevate (≥ 2 volte l'ULN) per 2 pazienti al basale, erano elevate per 2 pazienti nella peggiore analisi post-trattamento ma erano inferiori all'ULN per tutti e 3 i pazienti nella migliore analisi post-trattamento.

L'analisi di efficacia ha dimostrato inoltre che il trattamento con acido colico ha migliorato significativamente i valori di ALT e AST per i pazienti stratificati per difetti enzimatici singoli. Riguardo alle diagnosi primarie, sono state dimostrate tendenze verso il miglioramento dei valori di ALT e AST in gruppi di difetti individuali.

Nello Studio CAC-002-001 per tutti i pazienti con difetti di enzimi singoli, gli acidi biliari urinari e le transaminasi sieriche non hanno presentato variazioni significative dal basale al peggiore valore post-basale. Variazioni statisticamente significative sono state osservate nell'analisi dal basale al peggiore valore post-basale degli acidi biliari urinari, con riduzioni sostanziali delle anomalie marcate, significative e lievi oltre che con aumenti negli spettri normali. Sono stati osservati anche aumenti

statisticamente significativi nelle analisi delle transaminasi sieriche dal basale al migliore post-basale. Altezza e peso hanno mostrato miglioramenti simili. I valori medi di bilirubina totale sono rimasti stabili nell'analisi dal basale al peggiore valore post-basale e sono diminuiti nell'analisi dal basale al migliore post-basale.

Nel sottogruppo di pazienti con CTX (n=8), 3 erano passati da CAC-91-10-10 ed erano trattati con acido colico all'inizio dello studio. I 5 pazienti rimanenti erano naïve al trattamento. Gli acidi biliari urinari erano normali per tutti i pazienti (100%) al basale e nelle peggiori valutazioni post-basale e per la maggior parte dei pazienti (88%) alla migliore valutazione post-basale; 1 paziente (12%) presentava un leggero aumento degli acidi biliari urinari alla migliore valutazione post-basale. Le transaminasi sieriche erano inferiori all'ULN per la maggior parte dei pazienti (71-100%) al basale e per la maggior parte dei pazienti (86%) alla peggiore valutazione post-basale e per tutti i pazienti (100%) alla migliore valutazione post-basale.

Popolazione pediatrica

L'esperienza clinica riferita deriva da una popolazione di pazienti con disturbi della sintesi degli acidi biliari primari, comprendente principalmente lattanti a partire da 1 mese di età, bambini e adolescenti.

Altre informazioni

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali" il che significa che data la rarità della malattia e per motivi etici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La distribuzione e gli effetti farmacologici degli acidi biliari, come l'acido colico, sono limitati principalmente al circolo enteroepatico, che comprende l'intestino, la vena porta, il fegato e le vie biliari.

L'acido colico somministrato per via orale viene assorbito per diffusione passiva, lungo tutto il tratto gastrointestinale. Una volta assorbito, l'acido colico esogeno entra nel pool degli acidi biliari dell'organismo e subisce diversi cicli di circolo enteroepatico. L'acido colico arriva al fegato nel sangue portale, nel quale esso si lega moderatamente all'albumina. Nel fegato, l'acido colico viene estratto dal sangue portale mediante diversi meccanismi, tra cui la diffusione passiva e i trasportatori. All'interno del fegato, l'acido colico subisce amidazione in percentuali specie-specifiche, con glicina e/o taurina, in una forma coniugata più idrofila. L'acido colico coniugato viene secreto nella bile e passa nell'intestino tenue dove, in associazione con altri componenti della bile, esplica la sua funzione digestiva principale. L'acido colico coniugato viene assorbito nell'ileo tramite i trasportatori, nuovamente inviato al fegato ed entra in un altro ciclo enteroepatico.

L'eventuale acido colico coniugato non assorbito nell'ileo passa nella parte inferiore dell'intestino, dove può subire metabolismo batterico, in particolare deconiugazione e 7-deidrossilazione. L'acido colico deconiugato e l'acido desossicolico, prodotto della 7-deidrossilazione, vengono assorbiti passivamente nella parte inferiore dell'intestino e riportati al fegato nel sangue portale, dove avviene la riconiugazione. In questo modo, la grande maggioranza del pool di acidi biliari viene conservata e compie diversi cicli durante l'alimentazione. L'eventuale acido colico non assorbito viene escreto nelle feci, in forma immodificata o in seguito a deidrossilazione tramite il metabolismo batterico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi preclinici di sicurezza formali; tuttavia, i dati disponibili in letteratura non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

Un numero limitato di studi ha dimostrato che l'acido colico somministrato per via orale per un periodo fino a 26 settimane, a dosi significativamente superiori alla dose terapeutica, è stato ben tollerato negli animali, senza mortalità, senza effetti sul peso corporeo o sul consumo alimentare e senza evidenza di reperti macroscopici o microscopici significativi nel fegato. In studi con dosi ripetute, gli effetti dell'acido colico riferiti frequentemente comprendevano diminuzione del peso corporeo, diarrea e danno epatico con aumento delle transaminasi, sebbene essi si considerino associati agli effetti farmacologici del metabolismo degli acidi biliari. Aumento del peso del fegato e calcoli biliari sono stati segnalati negli studi con dosi ripetute nei quali l'acido colico era somministrato in associazione a colesterolo.

Un leggero aumento della pressione sanguigna è stato evidenziato nei ratti dopo 30 giorni di trattamento con acido colico a circa 4 volte la dose terapeutica, con un aumento delle risposte di vasocostrizione alla noradrenalina, unitamente a una riduzione dei livelli di aldosterone e a un aumento del corticosterone; non sono stati, tuttavia, osservati segni clinici avversi.

L'acido colico non è mutageno; tuttavia, la somministrazione concomitante di acido colico con noti cancerogeni ha dimostrato un aumento della formazione di tumori rispetto al cancerogeno noto da solo. Ciò ha condotto all'identificazione dell'acido colico come promotore tumorale, presumibilmente attraverso l'iperproliferazione dell'epitelio coloretale in presenza di acidi biliari secondari.

La somministrazione di una dose singola di acido colico per via endovenosa a pecore gravide nella tarda gestazione ha dimostrato un'esposizione sistemica dell'acido colico nel feto, senza effetti sulla madre o sul feto, eccetto un aumento dei parti prematuri. È incerta la rilevanza dei dati sugli animali con riferimento alla sicurezza della terapia con acido colico, a causa della nota elevata variabilità interanimale dell'omeostasi degli acidi biliari. Gli acoli biliari e gli acidi biliari mostrano una notevole diversità strutturale tra le varie specie animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina silicizzata

Magnesio stearato

Involucro della capsula da 50 mg

Gelatina

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro rosso (E172)

Inchiostro per la stampa

Gommalacca (E904)

Glicole propilenico (E1520)

Ammonio idrossido (E527)

Idrossido di potassio (E525)

Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo l'apertura del flacone, il medicinale deve essere usato entro 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in HDPE bianco da 185 ml, sigillato a induzione, con chiusura a prova di bambino bianca da 38 mm, consistente di un tappo a vite scanalato in HDPE e da un rivestimento sigillante a induzione (cartone, cera e foglio di alluminio).

Confezioni: 90 capsule.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Uso nella popolazione pediatrica

Nel caso di lattanti e bambini che non sono in grado di ingoiare le capsule, la capsula può essere aperta delicatamente e il contenuto miscelato con il cibo. Per i lattanti il contenuto può essere miscelato con alimenti per lattanti, latte materno estratto o purea di frutta e, per i bambini di età inferiore a 6 anni, miscelato con alimenti morbidi, come puré di patate o purea di mele. La miscela deve essere somministrata subito dopo la preparazione. La miscelazione del contenuto della capsula serve a mascherare l'eventuale sapore sgradevole che deriva dall'apertura delle capsule; tuttavia, non sono disponibili dati sulla compatibilità o la palatabilità. Il contenuto della capsula rimane nel latte o negli alimenti sotto forma di granulato fine.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street
Dublino 2, Irlanda

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/895/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

20 Novembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{GG mese AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kolbam 250 mg capsule rigide.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 250 mg di acido colico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsula da 250 mg: misura della capsula 2, con testa (stampa nera "ASK002") e corpo (stampa nera "250 mg") di colore bianco e. Le capsule contengono una polvere bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kolbam è indicato per il trattamento dei difetti congeniti nella sintesi degli acidi biliari primari dovuti a deficit di sterolo 27-idrossilasi (che si presenta come xantomatosi cerebrotendinea, CTX), deficit di 2- (o α -) metilacil-CoA racemasi (AMACR) o deficit di colesterolo 7 α -idrossilasi (CYP7A1) in lattanti, bambini da un mese di età, adolescenti fino a 18 anni e adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da medici, compresi i pediatri, con esperienza specifica nella gestione dei suddetti deficit.

Posologia

La dose raccomandata di acido colico nel trattamento dei difetti congeniti della sintesi degli acidi biliari primari è 10-15 mg/kg/die, come dose singola giornaliera o in dosi rifratte, sia per i pazienti adulti che per i pazienti pediatrici. La dose deve essere successivamente titolata fino a raggiungere l'effetto desiderato, senza superare la dose massima di 15 mg/kg/die.

Qualora la dose calcolata non sia un multiplo di 50, deve essere selezionata la dose più vicina al di sotto di quella massima di 15 mg/kg/die, a condizione che sia sufficiente per l'inibizione degli acidi biliari urinari. In caso contrario, deve essere scelta la successiva dose più elevata.

I pazienti devono essere monitorati inizialmente ogni tre mesi nel corso del primo anno, ogni 6 mesi nel corso dei tre anni successivi e in seguito annualmente. In caso di persistente mancanza di risposta terapeutica alla monoterapia con acido colico, devono essere considerate altre opzioni di trattamento, vedere paragrafo 4.4.

Durante l'inizio della terapia e l'aggiustamento della dose, i livelli di acidi biliari nel siero e nelle urine devono essere monitorati in modo intensivo, mediante tecniche analitiche idonee. Devono essere determinate le concentrazioni dei metaboliti anormali degli acidi biliari sintetizzati successivamente. Deve essere scelta la dose minima di acido colico in grado di ridurre efficacemente i metaboliti degli acidi biliari il più possibile vicino allo zero.

I pazienti trattati in precedenza con altri acidi biliari o altri preparati a base di acido colico devono essere attentamente monitorati, con la stessa modalità, durante l'inizio della terapia con Kolbam. La dose deve essere aggiustata di conseguenza come descritto sopra.

Devono essere monitorati anche i parametri epatici. Un aumento concomitante dei livelli sierici di gammaglutamiltransferasi (GGT), alanina aminotransferasi (ALT) e/o acidi biliari oltre la norma può indicare un sovradosaggio. All'inizio del trattamento con acido colico è stato osservato un innalzamento transitorio delle transaminasi, che non indica la necessità di ridurre la dose se la gamma-GT non è aumentata e se i livelli di acidi biliari sierici sono in calo o nella norma.

Dopo il periodo iniziale, devono essere determinati come minimo ogni anno i livelli di acidi biliari sierici e urinari (mediante tecniche analitiche idonee) e i parametri di funzionalità epatica, con conseguente aggiustamento della dose. Per il monitoraggio della terapia durante i periodi di rapida crescita, malattia concomitante e gravidanza devono essere eseguiti esami ulteriori o con maggiore frequenza (vedere paragrafo 4.6).

Popolazioni speciali

Pazienti con ipertrigliceridemia familiare

È presumibile che nei pazienti con nuova diagnosi o anamnesi di ipertrigliceridemia familiare vi sia uno scarso assorbimento dell'acido colico a livello intestinale. La dose di acido colico per i pazienti con ipertrigliceridemia familiare dovrà essere stabilita e aggiustata secondo necessità; può essere richiesta una dose elevata al fine di inibire gli acidi biliari urinari (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dell'acido colico nei neonati di età inferiore a un mese non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Pazienti anziani (di età superiore a 65 anni)

La sicurezza e l'efficacia dell'acido colico nei pazienti anziani non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Insufficienza renale

Non ci sono dati disponibili sui pazienti con insufficienza renale. Tuttavia, questi pazienti devono essere tenuti sotto attenta osservazione e la dose di acido colico deve essere titolata individualmente.

Insufficienza epatica

La maggior parte dei pazienti con difetti congeniti del metabolismo degli acidi biliari presentava un certo grado di insufficienza epatica al momento della diagnosi; nella maggior parte dei pazienti, l'insufficienza epatica è migliorata o si è risolta con il trattamento. La dose di acido colico deve essere aggiustata individualmente.

Non sono disponibili dati riguardo al trattamento con acido colico nei pazienti con difetti congeniti del metabolismo degli acidi biliari e insufficienza epatica non correlata alla malattia primaria. In assenza di esperienza clinica in tali pazienti, non è possibile esprimere raccomandazioni sull'aggiustamento della dose. I pazienti con insufficienza epatica non correlata alla malattia primaria trattati con acido colico vengono attentamente monitorati.

Modo di somministrazione

Si raccomanda di assumere l'acido colico con il cibo (vedere paragrafo 4.5), approssimativamente alla stessa ora ogni giorno, al mattino e/o alla sera. Le capsule devono essere ingerite intere con acqua. Nel caso di lattanti e bambini che non sono in grado di ingoiare le capsule, queste possono essere aperte e il loro contenuto aggiunto ad alimenti per lattanti o succo. Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso concomitante con fenobarbitale (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il trattamento con acido colico deve essere interrotto se, in caso di funzione epatocellulare anormale, misurata mediante il tempo di protrombina, tale funzione non migliora entro 3 mesi dall'inizio del trattamento con acido colico. Deve essere osservata una concomitante riduzione degli acidi biliari totali urinari.

Il trattamento deve essere sospeso prima se vi sono indicatori evidenti di una grave insufficienza epatica.

Ipertrigliceridemia familiare

Nei pazienti con ipertrigliceridemia familiare di nuova diagnosi o con anamnesi positiva per ipertrigliceridemia familiare può riscontrarsi uno scarso assorbimento di acido colico a livello intestinale. La dose di acido colico per i pazienti con ipertrigliceridemia familiare dovrà essere stabilita e aggiustata secondo necessità (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con acido colico e medicinali somministrati in concomitanza o alimenti.

È stato dimostrato che il fenobarbitale aumenta le dimensioni del pool e il turnover dell'acido colico ed ha quindi un effetto antagonista nei confronti dell'azione desiderata dell'acido colico nei pazienti. Pertanto, l'uso di fenobarbitale è controindicato nei pazienti trattati con acido colico (vedere paragrafo 4.3).

Le interazioni farmacologiche con l'acido colico si riferiscono principalmente a medicinali in grado di interrompere il circolo enteroepatico degli acidi biliari, quali ad es. gli agenti sequestranti colestiramina, colestipolo o colesvelam. È stato dimostrato che gli antiacidi a base di alluminio assorbono gli acidi biliari *in vitro* e possono presumibilmente ridurre i livelli di acido colico analogamente a quanto avviene con i sequestranti degli acidi biliari. Qualora sia necessario l'uso di un preparato contenente una di queste sostanze, l'assunzione deve avvenire almeno 5 ore prima o dopo la somministrazione di acido colico.

La ciclosporina altera la farmacocinetica dell'acido colico mediante l'inibizione della captazione epatica e della secrezione epatobiliare degli acidi biliari, così come attraverso la sua farmacodinamica inibendo la colesterolo 7 α -idrossilasi. La somministrazione concomitante deve essere evitata. Se si ritiene necessaria la somministrazione di ciclosporina, devono essere attentamente monitorati i livelli di acidi biliari nel siero e nelle urine e la dose di acido colico deve essere aggiustata di conseguenza.

Gli estrogeni, i contraccettivi orali e il clofibrato (e probabilmente altre sostanze ipolipemizzanti) aumentano la secrezione di colesterolo epatico e favoriscono la formazione di calcoli di colesterolo, pertanto possono neutralizzare l'efficacia dell'acido colico. Qualsiasi medicinale implicato nella colestasi indotta da farmaci attraverso l'inibizione dei trasportatori potrebbe, in caso di

somministrazione concomitante, ridurre l'efficacia del trattamento con acido colico. In tali casi, devono essere attentamente monitorati i livelli sierici/biliari di acido colico e la dose deve essere aggiustata di conseguenza.

L'effetto del cibo sulla biodisponibilità dell'acido colico non è stato studiato. Esiste la possibilità teorica che la somministrazione di cibo possa aumentare la biodisponibilità dell'acido colico e migliorare la tollerabilità. Si raccomanda di assumere l'acido colico con il cibo (vedere paragrafo 4.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati di sicurezza relativi all'uso di acido colico in donne in gravidanza sono in numero limitato. In donne trattate con acido colico sono state riferite gravidanze con esito normale.

I dati limitati derivati da studi sugli animali non indicano una tossicità riproduttiva diretta (vedere paragrafo 5.3). L'uso di acido colico durante la gravidanza può essere considerato, se il medico ritiene che i benefici per la paziente siano superiori al possibile rischio.

Allattamento

Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di acido colico/metaboliti nel latte materno. Dati disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di acido colico nel latte (vedere paragrafo 5.3). Alle dosi terapeutiche non si ritiene che l'acido colico possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica all'acido colico di donne che allattano è trascurabile (vedere paragrafo 5.2). L'acido colico può essere usato durante l'allattamento se il medico ritiene che i benefici per la paziente siano superiori al possibile rischio.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti dell'acido colico sulla fertilità. Alle dosi terapeutiche non si prevede alcun effetto sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. L'acido colico non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse nei pazienti (adulti e bambini) trattati con acido colico sono in genere di lieve-moderata gravità; le principali reazioni osservate sono riportate nella tabella di seguito. Gli eventi sono stati transitori e in genere non hanno interferito con la terapia.

Tabella delle reazioni avverse

Sulla base dei dati delle sperimentazioni cliniche, le reazioni avverse nei pazienti (adulti e bambini) trattati con acido colico sono in genere di lieve-moderata gravità e sono elencate nella tabella seguente.

Le reazioni avverse sono classificate per sistemi e organi, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nella tabella seguente sono elencate anche le reazioni avverse riferite in letteratura con frequenza non nota.

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Termine preferito | Frequenza |
|---|--|--------------------------------|
| <i>Patologie del sistema nervoso</i> | Neuropatia periferica lieve | Comune |
| <i>Patologie gastrointestinali</i> | Diarrea | Comune |
| | Nausea lieve | Comune |
| | Reflusso lieve | Comune |
| | Diarrea moderata | Comune |
| | Esofagite da reflusso | Comune |
| <i>Patologie epatobiliari</i> | Ittero Aumento delle transaminasi sieriche Calcoli biliari | Comune Non nota Non nota |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i> | Lesione cutanea | Comune |
| | Prurito | Non nota |
| <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> | Malessere | Comune |

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le reazioni avverse riferite in letteratura sono prurito e aumento delle transaminasi sieriche in uno o due bambini trattati con dosi elevate di acido colico; tuttavia, queste reazioni avverse si sono risolte con la riduzione della dose. È nota anche la comparsa di diarrea in caso di dosi eccessive di acido colico.

Dopo la terapia a lungo termine sono stati riferiti calcoli biliari.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riferiti episodi di sovradosaggio sintomatico (o regime posologico eccessivo), compreso il sovradosaggio accidentale. Le caratteristiche cliniche si limitavano a prurito e diarrea. I test di laboratorio mostravano aumenti delle concentrazioni sieriche di gammaglutamiltransferasi (GGT), transaminasi e acidi biliari. La riduzione della dose ha comportato la risoluzione dei segni clinici e la correzione dei parametri di laboratorio anormali.

In caso di sovradosaggio, tenere sotto osservazione il paziente e istituire un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia biliare ed epatica, preparati a base di acidi biliari, codice ATC: A05AA03

Meccanismo d'azione

Dopo la somministrazione di acido colico, si verifica una sottoregolazione della sintesi degli acidi biliari e si ha una forte riduzione o la quasi completa scomparsa degli acidi biliari anormali. In concomitanza con la scomparsa dei metaboliti degli acidi biliari atipici, si ha una costante riduzione e

normalizzazione dei livelli sierici degli enzimi epatici. Il trattamento con acido colico orale stimola il flusso e la secrezione biliari, inibisce la produzione e l'accumulo di precursori degli acidi biliari epatotossici e colestatici e facilita l'assorbimento dei grassi, senza effetti indesiderati tossici alle dosi terapeutiche.

Effetti farmacodinamici

I difetti congeniti della sintesi degli acidi biliari primari comportano anomalie congenite degli enzimi primari responsabili della catalizzazione di reazioni chiave nella sintesi dell'acido colico e chenodesossicolico. In letteratura sono descritti numerosi difetti enzimatici. Tra i difetti primari si annoverano, tra gli altri:

- deficit di sterolo 27-idrossilasi (che si presenta come CTX)
- deficit di AMACR
- deficit di CYP7A1

Il trattamento con acido colico esogeno è destinato a rimpiazzare gli acidi biliari fisiologici in caso di difetti congeniti della sintesi degli acidi biliari. L'acido colico è uno degli acidi biliari primari nell'uomo, da cui dipendono funzioni fisiologiche essenziali. Lo scopo di sostituire l'acido colico mancante è ripristinare le principali funzioni di questo acido biliare, consistenti nel trasporto di lipidi sotto forma di micelle miste, nell'attivazione della colipasi e della digestione e assorbimento dei grassi, nell'assorbimento delle vitamine liposolubili e nell'induzione del flusso biliare, prevenendo così la colestasi.

L'azione farmacodinamica dell'acido colico è l'inibizione retroattiva della sintesi dei prodotti biosintetici degli acidi biliari parziali tossici, derivanti dal blocco della normale via di sintesi degli acidi biliari. L'acido colico causa una sottoregolazione della biosintesi degli acidi biliari attraverso l'attivazione del recettore farnesoide X, che reprime la trascrizione del gene CYP7A1 che codifica per la colesterolo 7 α -idrossilasi, l'enzima limitante la velocità di sintesi degli acidi biliari. In ciascuno dei deficit degli acidi biliari primari dovuti a difetti enzimatici nella via di biosintesi, l'assenza di acidi biliari primari provoca colestasi e accumulo non regolato di precursori degli acidi biliari tossici. Il razionale per la terapia con acido colico è il miglioramento del flusso biliare e dell'assorbimento dei grassi e il ripristino di un'inibizione retroattiva fisiologica sulla sintesi degli acidi biliari, riducendo la produzione di precursori degli acidi biliari tossici.

Efficacia e sicurezza clinica

Lo studio CAC-91-10-10 (Indagine sulla patogenesi della malattia epatica in pazienti con difetti congeniti del metabolismo degli acidi biliari) è stato condotto dal 1992 al 2009 per valutare l'efficacia terapeutica e la sicurezza dell'acido colico, nel trattamento di pazienti con difetti congeniti identificati del metabolismo degli acidi biliari. Lo studio aveva un disegno in aperto, a braccio singolo, non randomizzato. Hanno preso parte allo studio clinico 85 pazienti in totale, 52 dei quali presentavano disturbi della sintesi degli acidi biliari primari, tra cui i 3 enzimi singoli seguenti:

- deficit di sterolo 27-idrossilasi (che si presenta come CTX, n=5)
- deficit di AMACR (n=1)
- deficit di CYP7A1 (n=1)

Hanno ricevuto il trattamento con acido colico 79 pazienti in totale, 49 dei quali soffrivano di un difetto di un enzima primario.

Lo studio CAC-002-01 (uno studio di continuazione in aperto, monocentrico, non randomizzato, sul trattamento con capsule di acido colico in soggetti con difetti congeniti della sintesi degli acidi biliari) era la continuazione dello studio CAC-91-10-10 ed è iniziato il 1° gennaio 2010. Lo studio è stato completato il 31 luglio 2016. Ha seguito un disegno in aperto, a braccio singolo, non randomizzato e ha incluso soggetti eleggibili trattati in precedenza con acido colico durante gli studi CAC-91-10-10 e CAC-001-01 e soggetti di nuova diagnosi. È stata valutata l'efficacia terapeutica e la sicurezza del trattamento con acido colico nei pazienti con difetti congeniti del metabolismo degli acidi biliari. In totale, 53 pazienti hanno partecipato allo studio clinico e hanno ricevuto almeno una dose di acido

colico: 22 (42%) erano naïve al trattamento, cioè hanno ricevuto la prima dose di acido colico durante lo studio CAC-002-01. Dei 53 pazienti trattati, 41 (77%) presentavano disturbi della sintesi degli acidi biliari primari, tra cui deficit di sterolo 27-idrossilasi (che si presenta come CTX: n=8) e deficit di AMACR (n=1).

In tutti gli studi è stata somministrata una dose di 10-15 mg/kg/die.

L'efficacia è stata dimostrata in due modi:

- (c) il trattamento con acido colico produce un miglioramento della funzione epatica, dimostrato da un miglioramento dei valori dei test della funzione epatica
- (d) i dati della spettrometria di massa con bombardamento ad atomi veloci (FAB-MS) dimostrano un'efficacia, evidenziando che il trattamento con acido colico ha prodotto una soppressione degli acidi biliari urinari anormali che avevano inizialmente condotto alla diagnosi.

Di tutti i pazienti trattati nello studio CAC-91-10-10, 49 pazienti presentavano un difetto di un singolo enzima. In questo insieme di pazienti, circa un quarto era di età inferiore o pari a 6 mesi alla diagnosi, mentre circa un terzo era di età compresa tra 7 e 36 mesi. In media, i pazienti di questo sottogruppo avevano 3 anni all'inizio del trattamento e l'età minima e massima erano, rispettivamente, 0 e 14 anni.

Nello studio CAC-002-01, l'età media dei pazienti al basale era di 9,0 anni, con un intervallo di età compreso tra 0,1 e 35,6 anni. I pazienti colpiti presentano spesso co-morbilità significative, incluso deterioramento del SNC, che non sarebbero trattate affrontando gli effetti dei difetti biliari.

Dei 49 pazienti con un difetto di un singolo enzima trattati nello studio CAC-91-10-10 e inclusi nell'analisi di sicurezza, 42 avevano almeno una valutazione pre-trattamento e una valutazione post-trattamento per gli acidi biliari urinari e i test della funzione epatica; peso e altezza sono stati inclusi nell'analisi di efficacia primaria.

Dei 52 pazienti descritti sopra, inclusi nello studio CAC-91-10-10 durante il periodo di studio di 17 anni, 6 sono deceduti, 3 non avevano evidenza di trattamento, 4 hanno cessato lo studio, 10 sono stati persi al follow-up e per 1 il recupero dei dati non ha avuto esito positivo.

Dei 41 pazienti descritti sopra, trattati nello studio CAC-002-01, 13 pazienti hanno interrotto lo studio: 8 a causa di eventi avversi, 1 per mancanza/perdita di efficacia, 1 è stato perso al follow-up e 3 hanno ritirato il consenso.

Nello studio CAC-91-10-10, l'analisi di efficacia ha dimostrato che il trattamento con acido colico migliora (ossia riduce) significativamente l'escrezione di acidi biliari urinari nei pazienti con difetti di enzimi singoli. Un miglioramento generale del grado di acidi biliari urinari atipici è stato altresì osservato in gruppi di difetti individuali. Nei pazienti con CTX (N=3), gli acidi biliari urinari al basale erano normali per 1 paziente ed elevati per 2 pazienti, elevati per tutti i pazienti nella peggiore analisi post-trattamento e normali nella migliore valutazione post-basale per tutti e 3 i pazienti. Le transaminasi sieriche erano inferiori all'ULN per 1 paziente ed elevate (≥ 2 volte l'ULN) per 2 pazienti al basale, erano elevate per 2 pazienti nella peggiore analisi post-trattamento ma erano inferiori all'ULN per tutti e 3 i pazienti nella migliore analisi post-trattamento.

L'analisi di efficacia ha dimostrato inoltre che il trattamento con acido colico ha migliorato significativamente i valori di ALT e AST per i pazienti stratificati per difetti enzimatici singoli. Riguardo alle diagnosi primarie, sono state dimostrate tendenze verso il miglioramento dei valori di ALT e AST in gruppi di difetti individuali.

Nello Studio CAC-002-001 per tutti i pazienti con difetti di enzimi singoli, gli acidi biliari urinari e le transaminasi sieriche non hanno presentato variazioni significative dal basale al peggiore valore post-basale. Variazioni statisticamente significative sono state osservate nell'analisi dal basale al peggiore valore post-basale degli acidi biliari urinari, con riduzioni sostanziali delle anomalie marcate, significative e lievi oltre che con aumenti negli spettri normali. Sono stati osservati anche aumenti

statisticamente significativi nelle analisi delle transaminasi sieriche dal basale al migliore post-basale. Altezza e peso hanno mostrato miglioramenti simili. I valori medi di bilirubina totale sono rimasti stabili nell'analisi dal basale al peggiore valore post-basale e sono diminuiti nell'analisi dal basale al migliore post-basale.

Nel sottogruppo di pazienti con CTX (n=8), 3 erano passati da CAC-91-10-10 ed erano trattati con acido colico all'inizio dello studio. I 5 pazienti rimanenti erano naïve al trattamento. Gli acidi biliari urinari erano normali per tutti i pazienti (100%) al basale e nelle peggiori valutazioni post-basale e per la maggior parte dei pazienti (88%) alla migliore valutazione post-basale; 1 paziente (12%) presentava un leggero aumento degli acidi biliari urinari alla migliore valutazione post-basale. Le transaminasi sieriche erano inferiori all'ULN per la maggior parte dei pazienti (71-100%) al basale e per la maggior parte dei pazienti (86%) alla peggiore valutazione post-basale e per tutti i pazienti (100%) alla migliore valutazione post-basale.

Popolazione pediatrica

L'esperienza clinica riferita deriva da una popolazione di pazienti con disturbi della sintesi degli acidi biliari primari, comprendente principalmente lattanti a partire da 1 mese di età, bambini e adolescenti.

Altre informazioni

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali" il che significa che data la rarità della malattia e per motivi etici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La distribuzione e gli effetti farmacologici degli acidi biliari, come l'acido colico, sono limitati principalmente al circolo enteroepatico, che comprende l'intestino, la vena porta, il fegato e le vie biliari.

L'acido colico somministrato per via orale viene assorbito per diffusione passiva, lungo tutto il tratto gastrointestinale. Una volta assorbito, l'acido colico esogeno entra nel pool degli acidi biliari dell'organismo e subisce diversi cicli di circolo enteroepatico. L'acido colico arriva al fegato nel sangue portale, nel quale esso si lega moderatamente all'albumina. Nel fegato, l'acido colico viene estratto dal sangue portale mediante diversi meccanismi, tra cui la diffusione passiva e i trasportatori. All'interno del fegato, l'acido colico subisce amidazione in percentuali specie-specifiche, con glicina e/o taurina, in una forma coniugata più idrofila. L'acido colico coniugato viene secreto nella bile e passa nell'intestino tenue dove, in associazione con altri componenti della bile, esplica la sua funzione digestiva principale. L'acido colico coniugato viene assorbito nell'ileo tramite i trasportatori, nuovamente inviato al fegato ed entra in un altro ciclo enteroepatico.

L'eventuale acido colico coniugato non assorbito nell'ileo passa nella parte inferiore dell'intestino, dove può subire metabolismo batterico, in particolare deconiugazione e 7-deidrossilazione. L'acido colico deconiugato e l'acido desossicolico, prodotto della 7-deidrossilazione, vengono assorbiti passivamente nella parte inferiore dell'intestino e riportati al fegato nel sangue portale, dove avviene la riconiugazione. In questo modo, la grande maggioranza del pool di acidi biliari viene conservata e compie diversi cicli durante l'alimentazione. L'eventuale acido colico non assorbito viene escreto nelle feci, in forma immodificata o in seguito a deidrossilazione tramite il metabolismo batterico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi preclinici di sicurezza formali; tuttavia, i dati disponibili in letteratura non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

Un numero limitato di studi ha dimostrato che l'acido colico somministrato per via orale per un periodo fino a 26 settimane, a dosi significativamente superiori alla dose terapeutica, è stato ben tollerato negli animali, senza mortalità, senza effetti sul peso corporeo o sul consumo alimentare e senza evidenza di reperti macroscopici o microscopici significativi nel fegato. In studi con dosi ripetute, gli effetti dell'acido colico riferiti frequentemente comprendevano diminuzione del peso corporeo, diarrea e danno epatico con aumento delle transaminasi, sebbene essi si considerino associati agli effetti farmacologici del metabolismo degli acidi biliari. Aumento del peso del fegato e calcoli biliari sono stati segnalati negli studi con dosi ripetute nei quali l'acido colico era somministrato in associazione a colesterolo.

Un leggero aumento della pressione sanguigna è stato evidenziato nei ratti dopo 30 giorni di trattamento con acido colico a circa 4 volte la dose terapeutica, con un aumento delle risposte di vasocostrizione alla noradrenalina, unitamente a una riduzione dei livelli di aldosterone e a un aumento del corticosterone; non sono stati, tuttavia, osservati segni clinici avversi.

L'acido colico non è mutageno; tuttavia, la somministrazione concomitante di acido colico con noti cancerogeni ha dimostrato un aumento della formazione di tumori rispetto al cancerogeno noto da solo. Ciò ha condotto all'identificazione dell'acido colico come promotore tumorale, presumibilmente attraverso l'iperproliferazione dell'epitelio coloretale in presenza di acidi biliari secondari.

La somministrazione di una dose singola di acido colico per via endovenosa a pecore gravide nella tarda gestazione ha dimostrato un'esposizione sistemica dell'acido colico nel feto, senza effetti sulla madre o sul feto, eccetto un aumento dei parti prematuri. È incerta la rilevanza dei dati sugli animali con riferimento alla sicurezza della terapia con acido colico, a causa della nota elevata variabilità interanimale dell'omeostasi degli acidi biliari. Gli acidi biliari e gli acidi biliari mostrano una notevole diversità strutturale tra le varie specie animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina silicizzata

Magnesio stearato

Involucro della capsula da 250 mg

Gelatina

Titanio diossido (E171)

Inchiostro per la stampa

Gommalacca (E904)

Glicole propilenico (E1520)

Ammonio idrossido (E527)

Idrossido di potassio (E525)

Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo l'apertura del flacone, il medicinale deve essere usato entro 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in HDPE bianco da 185 ml, sigillato a induzione, con chiusura a prova di bambino bianca da 38 mm, consistente di un tappo a vite scanalato in HDPE e da un rivestimento sigillante a induzione (cartone, cera e foglio di alluminio).

Confezioni: 90 capsule.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Uso nella popolazione pediatrica

Nel caso di lattanti e bambini che non sono in grado di ingoiare le capsule, la capsula può essere aperta delicatamente e il contenuto miscelato con il cibo. Per i lattanti il contenuto può essere miscelato con alimenti per lattanti, latte materno estratto o purea di frutta e, per i bambini di età inferiore a 6 anni, miscelato immediatamente con alimenti morbidi, come puré di patate o purea di mele. La miscela deve essere somministrata subito dopo la preparazione. La miscelazione del contenuto della capsula serve a mascherare l'eventuale sapore sgradevole che deriva dall'apertura delle capsule; tuttavia, non sono disponibili dati sulla compatibilità o la palatabilità. Il contenuto della capsula rimane nel latte o negli alimenti sotto forma di granulato fine.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street
Dublino 2, Irlanda

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/895/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

20 Novembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{GG mese AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare il materiale educativo definitivo con l'autorità nazionale competente in tale Stato membro. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurare di fornire, prima del lancio, a tutti i medici destinati a prescrivere il medicinale le informazioni sull'uso corretto e sicuro del medicinale.

Il materiale educativo per i medici deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Informazioni in merito a:
 - calcolo della dose corretta e necessità di istruire le persone che assistono il paziente sulla corretta modalità di somministrazione del medicinale
 - sintomi e segni di sovradosaggio e relativo trattamento

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali, pertanto ai sensi dell'articolo 14, par. 8 del regolamento (CE) 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

| Descrizione | Termine |
|--|-----------------------------------|
| Monitorare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine nei pazienti trattati con Kolbam, sulla base di un registro dei pazienti i cui dettagli sono riportati nel piano di gestione del rischio. Il registro monitorerà i dati raccolti sull'efficacia e sulla sicurezza del trattamento dei difetti congeniti della sintesi degli acidi biliari primari, nei lattanti, bambini, adolescenti e adulti, causati da deficit di sterolo 27-idrossilasi (che si presenta come xantomatosi cerebrotendinea, CTX), 2- (o α -) metilacil-CoA racemosi (AMACR) e colesterolo 7 α -idrossilasi (CYP7A1). Le relazioni sullo stato di avanzamento dell'arruolamento nel registro saranno presentate unitamente ai PSUR e alle rivalutazioni annuali. Lo stato di avanzamento e i risultati derivanti dal registro formeranno la base delle rivalutazioni annuali del profilo beneficio/rischio di Kolbam. | - PSUR - Rivalutazioni annuali |

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicine non più autorizzate

A. ETICHETTATURA
Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE DI CARTONE ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kolbam 50 mg capsule rigide
Acido colico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 50 mg di acido colico

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsula rigida.
90 capsule.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non masticare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA****9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Usare entro 3 mesi dall'apertura.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Restituire il medicinale inutilizzato al farmacista per lo smaltimento

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street
Dublino 2, Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/895/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kolbam 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kolbam 50 mg capsule rigide
Acido colico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 50 mg di acido colico

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida
90 capsule.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non masticare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Usare entro 3 mesi dall'apertura.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Restituire il medicinale inutilizzato al farmacista per lo smaltimento

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street
Dublino 2, Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/895/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE DI CARTONE ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kolbam 250 mg capsule rigide
Acido colico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 250 mg di acido colico

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsula rigida.
90 capsule.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non masticare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA****9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Usare entro 3 mesi dall'apertura.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Restituire il medicinale inutilizzato al farmacista per lo smaltimento

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street
Dublino 2, Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/895/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kolbam 250 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kolbam 250 mg capsule rigide
Acido colico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 250 mg di acido colico

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida
90 capsule.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non masticare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Usare entro 3 mesi dall'apertura.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Restituire il medicinale inutilizzato al farmacista per lo smaltimento

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street
Dublino 2, Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/895/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Kolbam 50 mg capsule rigide **Kolbam 250 mg capsule rigide** Acido colico

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Kolbam e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Kolbam
3. Come usare Kolbam
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kolbam
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. CHE COS'È KOLBAM E A COSA SERVE

Kolbam contiene una sostanza chiamata acido colico.

Nell'organismo, l'acido colico viene prodotto naturalmente nel fegato ed è parte della bile, un liquido che favorisce la digestione e assorbe i grassi e le vitamine provenienti dal cibo. L'acido colico promuove inoltre la normale crescita dei bambini. I pazienti con alcuni tipi di disturbi, noti come difetti congeniti della sintesi degli acidi biliari, non sono in grado di produrre acido colico e bile in modo normale; ciò causa la produzione e l'accumulo di sostanze anomale, che possono danneggiare il fegato.

Kolbam è usato per il trattamento di questi "difetti congeniti della sintesi degli acidi biliari". Rimpiazzando l'acido colico mancante, stimola la produzione della bile normale e aiuta a prevenire l'accumulo delle sostanze anomale nel fegato. Nei lattanti in fase di crescita, il trattamento con acido colico favorisce il normale sviluppo del fegato e del sistema di circolazione della bile.

Kolbam può essere usato a partire da un mese di età e i pazienti affetti da questi disturbi necessiteranno di trattamento per il resto della vita.

2. COSA DEVE SAPERE PRIMA DI USARE KOLBAM

Non prenda Kolbam

- se è allergico all'acido colico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);

- se sta assumendo fenobarbitale (un medicinale usato per l'epilessia). Vedere il paragrafo "Altri medicinali e Kolbam".

Avvertenze e precauzioni

Durante il trattamento, il medico eseguirà vari esami del sangue e delle urine in diversi momenti per verificare come l'organismo interagisce con il medicinale e per calcolare la dose necessaria. Saranno necessari esami più frequenti in caso di crescita rapida, malattia o gravidanza.

Se ha una malattia chiamata ipertrigliceridemia familiare, il medico potrebbe dover aumentare la dose di acido colico.

Il medico la avviserà se, per qualsiasi motivo, sarà necessario interrompere il trattamento con acido colico.

Bambini

La sicurezza e l'efficacia dell'acido colico non sono state studiate nei neonati di età inferiore a un mese.

Anziani

La sicurezza e l'efficacia dell'acido colico non sono state studiate in persone di età superiore a 65 anni.

Altri medicinali e Kolbam

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Il fenobarbitale potrebbe impedire l'azione dell'acido colico. Non prenda fenobarbitale durante il trattamento con acido colico. Vedere il paragrafo "Non prenda Kolbam".

La ciclosporina può influire sui livelli di acido colico. Se il medico ritiene necessario che Lei continui ad assumere ciclosporina, terrà sotto attenta osservazione i livelli di acidi biliari nel sangue e nelle urine e regolerà la dose di acido colico di conseguenza.

I medicinali usati per abbassare i livelli di colesterolo nel sangue, come colestiramina, colestipolo o colesvelam e alcuni antiacidi che contengono alluminio (ad es. prodotti per il sollievo dell'indigestione) possono influire sull'assorbimento di acido colico. Il medico le consiglierà di prendere l'acido colico almeno 5 ore prima o dopo l'assunzione dell'altro medicinale.

Di seguito sono elencati alcuni medicinali che possono influire sulla modalità d'azione di Kolbam:

- estrogeni
- contraccettivi orali
- medicinali ipolipemizzanti, come clofibrato

Questi aumentano la produzione di colesterolo nel fegato e, di conseguenza, impediscono all'acido colico di agire correttamente.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

L'uso di acido colico durante la gravidanza può essere considerato, se il medico ritiene che i benefici siano superiori al possibile rischio. Chiedi consiglio al medico.

Può continuare ad allattare durante il trattamento con acido colico, poiché i livelli presenti nel latte materno si considerano troppo bassi per danneggiare il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si prevede che questo medicinale alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

3. COME USARE KOLBAM

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata si basa sul peso corporeo (10-15 mg per kg) e viene assunta come dose singola, una volta al giorno, oppure suddivisa in due dosi, una al mattino e una alla sera. Il medico le dirà quante capsule prendere e quando prenderle.

Si raccomanda di prendere le capsule con il cibo, perché ciò può aiutare a rendere l'acido colico più efficace e riduce anche la probabilità di diarrea.

Uso nei bambini

Nel caso di neonati e bambini che non sono in grado di ingoiare le capsule, apra la capsula ruotandola delicatamente e aggiunga il contenuto ad alimenti per lattanti, latte materno estratto o purea di frutta in un contenitore pulito adatto. La miscela deve essere somministrata subito dopo la preparazione.

La miscelazione del contenuto della capsula con il cibo dovrebbe mascherare l'eventuale gusto sgradevole del medicinale. Il contenuto della capsula rimane nel latte o negli alimenti sotto forma di granulato fine.

Nel caso in cui non possano essere somministrate capsule intere, è importante che il bambino assuma l'intero contenuto della capsula. Cerchi di assicurarsi che, nel caso in cui parte della dose venga sputata o rifiutata, essa sia somministrata di nuovo.

Uso negli adulti

Ogni capsula va ingerita intera con acqua, subito prima o subito dopo l'assunzione di cibo. Non mastichi la capsula. Non prenda più capsule di quelle prescritte dal medico.

Se prende più Kolbam di quanto deve

È improbabile che l'acido colico causi effetti indesiderati gravi; tuttavia, deve consultare il medico se lei o suo figlio ha preso più acido colico di quanto prescritto.

Se dimentica di prendere Kolbam

Prenda la dose successiva non appena se ne ricorda, purché manchino più di 12 ore alla prossima dose prevista. Non prenda mai una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Kolbam

Questo medicinale è destinato all'uso a lungo termine. Se smette di prenderlo, le sostanze anomale nella bile possono accumularsi di nuovo, raggiungendo i livelli precedenti al trattamento e causando un potenziale danno al fegato.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- bruciore di stomaco (reflusso gastrico)
- diarrea
- sensazione di indisposizione (malessere)
- ingiallimento della pelle (ittero)
- lesioni della pelle
- nausea lieve
- sensazione di formicolio (neuropatia periferica lieve)

Effetti indesiderati con frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- aumento degli enzimi del fegato (transaminasi sieriche)
- calcoli biliari
- leggero pizzicore (prurito)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Kolbam

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flacone dopo "SCAD.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Usare entro 3 mesi dall'apertura.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. CONTENUTO DELLA CONFEZIONE E ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Kolbam

- Il principio attivo è l'acido colico.
Kolbam 50 mg: ogni capsula contiene 50 mg di acido colico.
Kolbam 250 mg: ogni capsula contiene 250 mg di acido colico.

- Gli altri componenti sono:

Contenuto della capsula:

- Cellulosa microcristallina silicizzata
- Magnesio stearato

Involucro della capsula:

- Gelatina
- Titanio diossido (E171)

Kolbam 50 mg contiene anche ossido di ferro rosso (E172).

Inchiostro per la stampa

- Gommalacca (E904)
- Glicole propilenico (E1520)
- Ammonio idrossido (E527)
- Idrossido di potassio (E525)
- Ossido di ferro nero (E172)

Descrizione dell'aspetto di Kolbam e contenuto della confezione

Kolbam è fornito in capsule rigide. Ogni capsula contiene una polvere bianca. Le capsule da 50 mg sono di colore arancione (stampa nera "ASK001" e "50 mg"). Le capsule da 250 mg sono di colore bianco (stampa nera "ASK002" e "250 mg").
Confezioni contenenti 90 capsule.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttoreMarketing Authorisation Holder

Retrophin Europe Limited
Palmerston House
Fenian Street
Dublino 2, Irlanda
info@retrophin.com

Produttore

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francia

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il GG mese AAAA.

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.