

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kolbam 50 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 50 mg cholio rūgšties.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

50 mg kapsulė: Nr. 2 dydžio kapsulė, kurios dangtelis (su juodu įspaudu „ASK001“) ir korpusas (su juodu įspaudu „50mg“) yra raudonai oranžinės spalvos. Kapsulės viduje yra baltų miltelių.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kolbam skirta kūdikių, vaikų ir paauglių nuo vieno mėnesio iki 18 metų amžiaus, kuriems yra įgimtų pirminės tulžies rūgšties sintezės sutrikimų, sukeltų sterol 27-hidroksilazės trūkumo (pasireiškiančio cerebrinėje ksantomatoze), 2- (ar α -) metilacil-CoA racemazės (AMACR) trūkumo arba cholesterol 7 α -hidroksilazės (CYP7A1) trūkumo, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir stebėti gydytojai, įskaitant pediatrus, turintys nurodytų sutrikimų gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama cholio rūgšties dozė gydant įgimtus pirminės tulžies rūgšties sintezės sutrikimus yra 10–15 mg/kg per parą, kurią galima suvartoti visą iš karto arba padalyti į kelias dalis (ir suaugusiems pacientams, ir vaikams). Vėliau preparato dozė reikia titruoti, kol bus pasiektas pageidaujamas poveikis, tačiau paros dozė turi neviršyti 15 mg/kg.

Jeigu apskaičiuotos dozės negalima padalinti iš 50, reikia pasirinkti artimiausią, didžiausios 15 mg/kg paros dozės neviršijančią dozę, jeigu jos pakanka tulžies rūgščių kaupimuisi šlapime slopinti. Jei ne, reikia rinktis kitą didesnę dozę.

Iš pradžių, pirmus metus, pacientus reikia stebėti kas 3 mėnesius, kitus trejus metus – kas 6 mėnesius, o vėliau – kartą per metus. Pastovaus terapinio atsako stokos į cholio rūgšties monoterapiją atveju reikia apsvarstyti kitokio gydymo galimybę (žr. 4.4 skyrių).

Pradedant terapiją ir koreguojant vaistinio preparato dozę reikia intensyviai stebėti tulžies rūgščių koncentraciją kraujo serume ir šlapime naudojant tinkamus analitinius metodus. Reikia nustatyti vėliau

susintetintų anomalių tulžies rūgščių metabolitų koncentraciją. Reikia pasirinkti mažiausią cholio rūgšties dozę, kuri veiksmingai kuo labiau sumažintų tulžies rūgščių metabolitų.

Pradedant gydymą Kolbam, pacientus, kurie anksčiau buvo gydomi kitomis tulžies rūgštimis arba kitais cholio rūgšties preparatais, reikia taip pat atidžiai stebėti. Atsižvelgiant į tyrimų duomenis, dozę reikia pakoreguoti taip, kaip aprašyta pirmiau.

Kepenų veiklos parametrus taip pat reikia stebėti. Tuo pat metu padidėjęs gama gliutamiltansferazės (GGT), alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumas ir (arba) normos ribas viršijantis tulžies rūgščių kiekis kraujo serume gali būti perdozavimo požymis. Pradedant gydymą cholio rūgštimi, kartais laikinai padidėja transaminazių aktyvumas; jeigu GGT aktyvumas nepadidėjęs, o tulžies rūgščių kiekis kraujo serume mažėja arba atitinka normos ribas, preparato dozės nereikia mažinti.

Pasibaigus gydymo pradžios laikotarpiui, ne rečiau kaip kartą per metus reikia iširti tulžies rūgščių kiekį kraujo serume ir šlapime (naudojant tinkamus analitinius metodus), kepenų veiklos parametrus ir atitinkamai pakoreguoti preparato dozę. Papildomus arba dažnesnius tyrimus gydymo stebėjimui reikia atlikti spartaus augimo, sirgimo kitomis ligomis ir nėštumo laikotarpiais (žr. 4.6 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Pacientai, kuriems yra šeiminė hipertrigliceridemija

Manoma, kad pacientų, kuriems pirmą kartą nustatoma šeiminė hipertrigliceridemija arba kurių kraujo giminaičiai sirgo arba serga šeimine hipertrigliceridemija, žarnynas turėtų prastai absorbuoti cholio rūgštį. Gydant pacientus, kuriems yra šeiminė hipertrigliceridemija, reikia nustatyti tinkamą cholio rūgšties dozę ir prirėikus ją pakoreguoti; siekiant slopinti tulžies rūgščių kaupimąsi šių pacientų šlapime; jiems gali tekti skirti didesnę šio vaistinio preparato dozę (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Cholio rūgšties saugumas ir veiksmingumas naujagimiams iki vieno mėnesio neištirti.

Duomenų nėra.

Vyresnio amžiaus pacientai (vyresni kaip 65 metų)

Cholio rūgšties saugumas ir veiksmingumas vyresnio amžiaus pacientams neištirti. Duomenų nėra.

Sutrikusi inkstų veikla

Duomenų apie pacientus, kurių inkstų veikla sutrikusi, nėra. Tačiau šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti ir cholio rūgšties dozę titruoti individualiai.

Sutrikusi kepenų veikla

Daugumai pacientų, kuriems yra įgimtų tulžies rūgščių metabolizmo sutrikimų, diagnozuojant šią ligą nustatytas ir tam tikro laipsnio kepenų veiklos sutrikimas; taikant gydymą, daugumai pacientų kepenų veiklos sutrikimų simptomai palengvėjo arba visiškai išnyko. Cholio rūgšties dozę reikia koreguoti individualiai.

Duomenų, susijusių su įgimtų tulžies rūgščių metabolizmo sutrikimų gydymu, taikomu pacientams, kurių kepenų veiklos sutrikimas nesusijęs su jų pagrindine liga, nėra. Nesant klinikinės patirties gydant tokius pacientus, pateikti rekomendacijų dėl šio vaisto dozės koregavimo negalima. Cholio rūgštimi gydomus pacientus, kurių kepenų veiklos sutrikimas nesusijęs su jų pagrindine liga, reikia atidžiai stebėti.

Vartojimo metodas

Cholio rūgštį rekomenduojama vartoti su maistu (žr. 4.5 skyrių) maždaug tuo pačiu metu kiekvieną dieną, ryte ir (arba) vakare. Kapsulę reikia nuryti visą, nekramčius, užsigeriant vandeniu.

Šiuo preparatu gydant kūdikius ir vaikus, kurie negali nuryti kapsulių, kapsules galima atidaryti ir jų turinį sumaišyti su kūdikių pieno mišiniu arba sultimis. Daugiau informacijos pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su fenobarbitaliu (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu sutrikus kepenų ląstelių veiklai (tai nustatoma matuojant protrombino laiką), per 3 mėn. nuo gydymo cholio rūgštimi pradžios kepenų ląstelių veikla nepagerėja, gydymą cholio rūgštimi reikia nutraukti. Reikia stebėti, ar tuo pat metu nemažėja bendra tulžies rūgščių koncentracija šlapime. Esant aiškiems sunkaus kepenų nepakankamumo požymiams, gydymą šiuo preparatu reikia nutraukti dar anksčiau.

Šeiminė hipertrigliceridemija

Pacientų, kuriems pirmą kartą nustatoma šeiminė hipertrigliceridemija arba kurių kraujo giminaičiai sirgo arba serga šeimine hipertrigliceridemija, žarnynas gali prastai absorbuoti cholio rūgštį. Gydant pacientus, kuriems yra šeiminė trigliceridemija, reikia nustatyti tinkamą cholio rūgšties dozę ir prireikus ją pakoreguoti (žr. 4.2 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų su cholio rūgštimi ir tuo pat metu vartojamais vaistiniais preparatais ar maistu neatlikta.

Nustatyta, kad fenobarbitalis didina cholio rūgšties kiekį ir skatina apykaitą, todėl veikia kaip pageidaujamo cholio rūgšties poveikio antagonistas. Todėl pacientams, kurie gydomi cholio rūgštimi, vartoti fenobarbitalio negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaistų sąveika su cholio rūgštimi daugiausia susijusi su vaistiniais preparatais, kurie gali sustabdyti enterohepatinę tulžies rūgščių apykaitą, pvz., sekvestrantais cholestiraminu, kolestipoliu arba kolesevelamu. Nustatyta, kad aliuminio antacidai adsorbuoja tulžies rūgštis *in vitro* ir gali sumažinti cholio rūgšties kiekį taip pat, kaip tulžies rūgščių sekvestrantai. Jeigu vartoti preparatą, kurio sudėtyje yra kuri nors iš šių medžiagų, būtina, tarp jo ir cholio rūgšties vartojimo turi būti ne trumpesnė kaip 5 valandų pertrauka.

Ciklosporinas keičia cholio rūgšties farmakokinetines savybes, slopindamas tulžies rūgščių įsisavinimą kepenyse bei jų sekreciją kepenyse, tulžies pūslėje ir, taip pat veikdamas jos farmakodinamines savybes, t. y. slopindamas cholesterolio 7 α -hidroksilazę. Šių medžiagų kartu geriau nevartoti. Jeigu kartu su cholio rūgštimi būtina vartoti ciklosporiną, reikia atidžiai stebėti tulžies rūgščių kiekį kraujo serume ir šlapime ir atitinkamai koreguoti cholio rūgšties dozę.

Estrogenai, geriamieji kontraceptikai ir klofibratas (ir galbūt kitos lipidų kiekį mažinančios medžiagos) didina cholesterolio išskyrimą kepenyse ir skatina cholesterolio akmenų susidarymą tulžies pūslėje, todėl gali neutralizuoti cholio rūgšties veiksmingumą. Bet kuris kartu su cholio rūgštimi vartojamas vaistinis preparatas, kuris slopindamas transporterius sukelia cholestazę, gali sumažinti gydymo cholio rūgštimi veiksmingumą. Tokiais atvejais cholio rūgšties kiekį kraujo serume (tulžyje) reikia atidžiai stebėti ir atitinkamai koreguoti vaisto dozę.

Maisto poveikio cholio rūgšties biologiniam prieinamumui tyrimų neatlikta. Cholio rūgštį vartojant valgio metu, teoriškai gali padidėti jos biologinis prieinamumas ir pagerėti jos toleravimas. Cholio rūgštį rekomenduojama vartoti su maistu (žr. 4.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie cholio rūgšties vartojimo nėštumo laikotarpiu saugumą nepakanka. Cholio rūgštį vartojusių moterų nėštumo baigtis buvo be patologijų.

Iš negausių su gyvūnais atliktų tyrimų duomenų matyti, kad šis vaistinis preparatas neturi tiesioginio toksinio poveikio reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimybę vartoti cholio rūgštį nėštumo metu galima apsvarstyti, jei gydytojas mano, kad gydymo nauda pacientei yra didesnė už galimą riziką.

Žindymas

Nėra pakankamai informacijos apie tai, ar cholio rūgštis ir jos metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad cholio rūgštis išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių). Vartojant terapines šio vaistinio preparato dozes, poveikio žindomiems naujagimiams nesitikima, kadangi sisteminė cholio rūgšties ekspozicija žindyvėms motinoms yra nežymi (žr. 5.2 skyrių). Cholio rūgštis gali būti vartojama žindymo metu, jeigu gydytojas mano, kad gydymo nauda pacientei yra didesnė už galimą riziką.

Vaisingumas

Duomenų apie cholio rūgšties poveikį vaisingumui nėra. Manoma, kad terapinės dozėmis vartojama cholio rūgštis nedaro įtakos vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Cholio rūgštis gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

Paprastai cholio rūgštį vartojantiems pacientams (ir suaugusiesiems, ir vaikams) pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos yra lengvos arba vidutinio sunkumo; pagrindinės pacientams nustatytos reakcijos pateikiamos lentelėje toliau. Šie reiškiniai buvo laikini ir dažniausiai gydymui netrukde.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, paprastai cholio rūgštį vartojantiems pacientams (ir suaugusiesiems, ir vaikams) pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos yra lengvos arba vidutinio sunkumo. Jos pateikiamos lentelėje toliau.

Nepageidaujamų reakcijų atvejai suskirstyti pagal organų sistemų klases tokia tvarka: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $> 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Lentelėje toliau taip pat pateikiamos literatūroje aprašytos nepageidaujamos reakcijos, kurių dažnis nežinomas.

MeDRA organų sistemos klasė	Tinkamiausias terminas	Dažnis
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Lengvos formos periferinė neuropatija	dažni
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Viduriavimas Nestiprus pykinimas Lengvos formos refliuksas Vidutinio stiprumo viduriavimas Refliuksinis ezofagitas	dažni dažni dažni dažni dažni
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Gelta Padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujo serume Tulžies akmenligė	dažni dažnis nežinomas dažnis nežinomas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Odos pakitimai Niežulys	dažni dažnis nežinomas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Bendrasis negalavimas	dažni

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Literatūroje aprašytos nepageidaujamos reakcijos – niežulys ir padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujo serume – nustatytos vienam ar dviem vaikams, kurie buvo gydomi didelėmis cholio rūgšties dozėmis, tačiau, sumažinus dozę, šios nepageidaujamos reakcijos išnyko. Yra žinoma, kad pernelyg didelėmis dozėmis vartojama cholio rūgštis taip pat gali sukelti viduriavimą.

Po ilgalaikės terapijos užregistruota tulžies akmenligės atvejų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Užregistruota keletas simptominio perdozavimo (arba gydymo pernelyg didelėmis dozėmis), įskaitant atsitiktinį perdozavimą, epizodų. Iš klinikinių požymių perdozavus preparato pasireiškė tik niežulys ir viduriavimas. Atlikus laboratorinius tyrimus nustatytas padidėjęs GGT transaminazės aktyvumas ir tulžies rūgščių kiekis kraujo serume. Sumažinus preparato dozę, klinikiniai požymiai išnyko ir pataloginiai laboratorinių tyrimų rezultatai normalizavosi.

Perdozavus vaistinio preparato, pacientą reikia stebėti ir gydyti simptomiškai.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Tulžies ir kepenų terapija, tulžies rūgščių preparatai, ATC kodas – A05AA03.

Veikimo mechanizmas

Išgėrus cholio rūgšties, tulžies rūgščių sintezė slopinama, todėl anomalių tulžies rūgščių smarkiai sumažėja arba jų beveik nebelyka. Nykstant atipiniams tulžies rūgščių metabolitams, kepenų fermentų

aktyvumas kraujo serume nuosekliai mažėja ir normalizuojasi. Taikant gydymą geriamąja cholio rūgštimi, stimuliuojamas tulžies tekėjimas ir išsiskyrimas, slopinama hepatotoksiškų ir cholestatiškų tulžies rūgščių pirmtakų gamyba ir kaupimasis bei sudaromos palankios sąlygos riebalų absorbcijai nesukeliant toksinio šalutinio poveikio, kai preparatas vartojamas terapinėmis dozėmis.

Farmakodinaminis poveikis

Įgimti pirminės tulžies rūgšties sintezės sutrikimai – tai įgimti pirminių fermentų, kurie atsakingi už pagrindinių cholio ir chenodeoksicholinės rūgščių sintezės reakcijų katalizę, defektai. Literatūroje aprašyti keli fermentų defektai. Dalis pagrindinių defektų apima (tačiau tuo neapsiriboja):

- sterol 27-hidroksilazės trūkumą (pasireiškia cerebratomatoze, angl. CTX);
- AMACR trūkumą;
- CYP7A1 trūkumą.

Gydymo egzogenine cholio rūgštimi tikslas – šia medžiaga pakeisti fiziologinę tulžies rūgštį, kai pacientas turi įgimtų tulžies rūgščių sintezės sutrikimų. Cholio rūgštis yra viena iš pagrindinių žmogaus organizme gaminamų tulžies rūgščių, nuo kurių priklauso esminės fiziologinės funkcijos. Žmogaus organizme trūkstama cholio rūgštis jos pakaitalu keičiama siekiant atkurti pagrindines šios tulžies rūgšties funkcijas, kurios apima lipidų transportavimą mišrių micelių forma, kolipazės ir riebalų virškinimo bei absorbcijos aktyvinimą, riebaluose tirpių vitaminų absorbciją ir tulžies tekėjimo paskatinimą, taip užkertant kelią cholestazei.

Farmakodinaminis cholio rūgšties poveikis yra atsakomasis toksiškų dalinės tulžies rūgščių biosintezės produktų, kurie susidaro sustojus normaliai tulžies rūgščių sintezės reakcijų seka, sintezės slopinimas. Cholio rūgštis slopina tulžies rūgščių biosintezę, aktyvindama farnesoido X receptorių, nes tai slopina CYP7A1 geno, kuris koduoja cholesterol 7 α -hidroksilazę – tulžies rūgščių sintezės greitį ribojantį fermentą – transkripciją. Visais pirminės tulžies rūgšties trūkumo atvejais, kai jį sukelia fermentų defektai biosintezės reakcijų sekoje, organizme nesigaminant pirminei tulžies rūgščiai, išsivysto cholestazė ir nekontroliuojamai kaupiasi toksiški tulžies rūgščių pirmtakai. Cholio rūgšties terapija taikoma siekiant pagerinti tulžies tekėjimą ir riebalų absorbciją bei atkurti fiziologinį atsakomąjį tulžies rūgščių sintezės slopinimą, taip slopinant toksiškų tulžies rūgščių pirmtakų gamybą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tyrimas CAC-91-10-10 (Pacientų, kuriems yra įgimtų tulžies rūgščių metabolizmo sutrikimų, kepenų ligos patogenezės tyrimas, angl. *Investigation in the pathogenesis of liver disease in patients with inborn errors of bile acid metabolism*) buvo atliekamas 1992–2009 m. siekiant įvertinti terapinį cholio rūgšties veiksmingumą ir saugumą gydant pacientus, kuriems diagnozuoti įgimti tulžies rūgščių metabolizmo sutrikimai. Tyrimas buvo atliekamas pagal atviro, vienos atšakos, neatsitiktinių imčių tyrimo modelį. Šiame klinikiniam tyrime dalyvavo iš viso 85 pacientai. Iš šių 85 pacientų 52 pacientams buvo nustatyti pirminės tulžies rūgšties sintezės sutrikimai, įskaitant toliau nurodytus 3 pavienių fermentų defektus:

- sterol 27-hidroksilazės trūkumą (pasireiškė kaip CTX; n=5);
- AMACR trūkumą (n=1);
- CYP7A1 trūkumą (n=1).

79 pacientams buvo taikomas gydymas cholio rūgštimi; 49 iš jų buvo nustatytas pagrindinio fermento defektas.

Tyrimas CAC-002-01 (atviras, vienacentris, neatsitiktinių imčių tyrimo tęsinys, kurio tikslas – įvertinti cholio rūgšties kapsulių poveikį tiriamiesiems, kuriems diagnozuoti įgimti tulžies rūgščių sintezės sutrikimai, angl. *An open-label, single-centre, nonrandomized continuation study of cholic acid capsules in subjects with inborn errors of bile acid synthesis*) buvo tyrimo CAC-91-10-10 tęsinys, pradėtas 2010 m. sausio 1 d. Tyrimas užbaigtas 2016 m. liepos 31 d. Jis buvo atliekamas pagal atviro, vienos atšakos, neatsitiktinių imčių tyrimo modelį; jame dalyvavo kriterijus atitikę pacientai, kurie prieš tai vartojo cholio rūgštį dalyvaudami tyrimuose CAC-91-10-10 ir CAC-001-01, bei nauji tiriamieji, kuriems buvo diagnozuoti minėti sutrikimai. Tyrimo metu buvo vertinami terapinis gydymo

cholio rūgštimi veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems diagnozuoti įgimti tulžies rūgščių metabolizmo sutrikimai. Šiame klinikiniame tyrime dalyvavo iš viso 53 pacientai, iš kurių visi gavo bent vieną cholio rūgšties dozę; 22 (42 %) pacientai anksčiau vaistiniu preparatu nebuvo gydyti, t. y. pirmąją cholio rūgšties dozę gavo tyrimo CAC-002-01 metu. Iš šių 53 gydytų pacientų 41 (77 %) pacientui buvo nustatyti pirminės tulžies rūgšties sintezės sutrikimai, įskaitant sterol 27-hidroksilazės trūkumą (pasireiškė kaip CTX; n = 8) ir AMACR trūkumą (n = 1).

Atliekant visus tyrimus, tiriamieji vartojo 10–15 mg/kg cholio rūgšties dozę per parą.

Veiksmingumas įrodytas dviem būdais:

- (a) taikant gydymą cholio rūgštimi, tiriamųjų kepenų veikla pagerėjo ir tai patvirtino geresni kepenų veiklos tyrimų rezultatai;
- (b) veiksmingumas patvirtintas bombardavimo greitais atomais masių spektrometrijos (angl. *Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry*, FAB-MS) duomenimis, iš kurių buvo matyti, kad gydymas cholio rūgštimi slopina anomalių tulžies rūgščių kaupimąsi šlapime, pagal kurį pacientams iš pradžių ir buvo nustatyta minėta diagnozė.

Iš visų pacientų, kurie buvo gydomi atliekant tyrimą CAC-91-10-10, 49 pacientams buvo nustatytas vieno fermento defektas. Maždaug ketvirtadalis šios grupės pacientų diagnozės metu buvo ne vyresni kaip 6 mėnesių; maždaug trečdalis pacientų amžius buvo 7–36 mėnesiai. Vidutinis šio pogrupio pacientų amžius pradedant gydymą buvo 3 metai (tiriamųjų amžius – nuo 0 iki 14 metų).

Atliekant tyrimą CAC-002-01, vidutinis pacientų amžius gydymo pradžioje buvo 9 metai (tiriamųjų amžius svyravo nuo 0,1 iki 35,6 metų). Pacientai, kuriems yra tulžies rūgšties sintezės sutrikimų, dažnai serga sunkiomis gretutinėmis ligomis (įskaitant centrinės nervų sistemos sutrikimus), kurių nepavyktų išgydyti nuslopinus tulžies defektų poveikį.

Iš 49 tyrimo CAC-91-10-10 metu gydytų ir į saugumo analizę įtrauktų pacientų, kuriems buvo nustatytas vieno fermento defektas, 42 pacientams buvo atliktas bent vienas tulžies rūgščių koncentracijos šlapime iki gydymo ir po gydymo tyrimas, taip pat kepenų veiklos tyrimai bei pamatuotas ūgis ir svoris, ir jie buvo įtraukti į pagrindinę veiksmingumo analizę.

Iš pirmiau aprašytų 52 pacientų, kurie dalyvavo tyrime CAC-91-10-10 per šio tyrimo 17 metų laikotarpį, 6 pacientai mirė; 3 pacientų gydymo įrodymų nebuvo; 4 pacientai pasitraukė iš tyrimo pirmiau laiko; 10 pacientų nebuvo galimybės stebėti kontroliniu laikotarpiu, o 1 paciento duomenų nepavyko ištraukti iš duomenų bazės.

Iš pirmiau aprašytų 41 tyrimo CAC-002-01 metu gydyto paciento, 13 pacientų pasitraukė iš tyrimo pirmiau laiko: 8 pacientai – dėl nepageidaujama reiškinių, 1 pacientas – dėl veiksmingumo stokos ir (arba) išnykimo, 1 paciento nebuvo galimybės stebėti kontroliniu laikotarpiu, o 3 pacientai atsiėmė asmens sutikimą.

Tyrimo CAC-91-10-10 metu atlikta veiksmingumo analizė parodė, kad gydymas cholio rūgštimi reikšmingai pagerino (t. y. sumažino) pacientų, kuriems buvo nustatyti vieno fermento defektai, tulžies rūgščių kiekį šlapime. Taip pat nustatytas bendras atipinių tulžies rūgščių šlapime rodiklių pagerėjimas savito defekto grupėse. Tarp pacientų, kuriems pasireiškė CTX (n = 3), gydymo pradžioje 1 pacientui buvo nustatytas normalus, o 2 pacientams – padidėjęs tulžies rūgščių kiekis šlapime, visiems pacientams jis buvo padidėjęs analizuojant blogiausias reikšmes po gydymo, o vertinant geriausias reikšmes po gydymo pradžios, – normalus visiems 3 pacientams. Gydymo pradžioje transaminazių aktyvumas kraujo serume 1 pacientui buvo mažesnis už VNR, o 2 pacientams – padidėjęs (≥ 2 kartus viršijo VNR), analizuojant blogiausias reikšmes po gydymo pradžios šie rodikliai buvo padidėję 2 pacientams, tačiau visiems 3 pacientams buvo mažesni už VNR analizuojant geriausias reikšmes po gydymo.

Veiksmingumo analizė taip pat patvirtino, kad gydymas cholio rūgštimi reikšmingai pagerino pagal vieno fermento defektus sluoksniuotų pacientų ALT ir AST reikšmes. Dėl pirminių diagnozių savito defekto grupėse nustatytas teigiamas ALT ir AST reikšmių poslinkis.

Tyrimo CAC-002-01 metu visų pacientų, kuriems nustatyti vieno fermento defektai, tulžies rūgščių kiekis šlapime ir transaminazių aktyvumas kraujo serume reikšmingai nepakito, palyginus reikšmes gydymo pradžioje su blogiausiomis reikšmėmis po gydymo pradžios. Statistiškai reikšmingi tulžies rūgščių kiekio šlapime pokyčiai nustatyti remiantis gydymo pradžios reikšmių ir geriausių reikšmių po gydymo pradžios analize, kuri rodo didelį žymių, reikšmingų ir nedidelių pakitimų sumažėjimą bei platesnį normalių reikšmių spektrą. Taip pat pastebėtas statistiškai reikšmingas transaminazių aktyvumo kraujo serume pagerėjimas, remiantis gydymo pradžios reikšmių ir geriausių reikšmių po gydymo pradžios analize. Ūgio ir svorio analizės rezultatai rodė panašų pagerėjimą. Remiantis gydymo pradžios reikšmių ir blogiausių reikšmių po gydymo pradžios analize, vidutinės bendro bilirubino reikšmės išliko stabilios, o remiantis gydymo pradžios ir geriausių reikšmių po gydymo pradžios analize, – mažėjo.

Pacientų, kuriems pasireiškė CTX, pogrupyje (n = 8), 3 pacientai buvo perėję iš tyrimo CAC-91-10-10 ir pradėdant tyrimą vartojo cholio rūgštį. Kiti 5 pacientai vaistiniu preparatu nebuvo gydyti. Visų pacientų (100 %) tulžies rūgščių kiekis šlapime buvo normalus vertinant gydymo pradžios reikšmes ir blogiausias reikšmes po gydymo pradžios, ir daugumos pacientų (88 %) vertinant geriausias reikšmes po gydymo pradžios; 1 pacientui (12 %) nustatytas šiek tiek padidėjęs tulžies rūgščių kiekio padidėjimas šlapime, vertinant geriausias reikšmes po gydymo pradžios. Mažesnis už VNR transaminazių aktyvumas kraujo serume gydymo pradžioje nustatytas daugumai pacientų (71 % – 100 %), vertinant blogiausias reikšmes po gydymo pradžios – taip pat daugumai pacientų (86 %), o vertinant geriausias reikšmes po gydymo pradžios – visiems pacientams (100 %).

Vaikų populiacija

Ataskaitose pateikiama informacija apie klinikinę patirtį sukaupia tiriant pacientus, kuriems yra pirminės tulžies rūgšties sintezės sutrikimų, daugiausia kūdikius nuo vieno mėnesio, vaikus ir paauglius.

Kita informacija

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo ir etinių priežasčių gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tulžies rūgščių, tokių kaip cholio rūgštis, pasiskirstymas ir farmakologinis poveikis iš esmės susiję tik su enterohepatinės apytakos sistema, kuri apima žarnyną, vartų veną, kepenis ir tulžies latakus.

Per burną vartojama cholio rūgštis absorbuojama vykstant pasyviai difuzijai visame virškinimo trakte. Absorbuota egzogeninė cholio rūgštis papildoma organizme esanti tulžies rūgščių kiekį ir pereina kelis enterohepatinės apytakos ciklus. Cholio rūgštis su vartų venos krauju, kuriame ji vidutiniškai stipriai jungiasi su albuminu, patenka į kepenis. Kepenyse, veikiant keliems mechanizmomis, įskaitant pasyvią difuziją ir transporterius, cholio rūgštis ištraukiama iš vartų venos kraujo. Kepenyse cholio rūgštis tam tikromis proporcijomis, kurios priklauso nuo gyvūno rūšies, amidinama glicinu ir (arba) taurinu ir virsta didesnio hidrofiliškumo konjuguotos formos junginiu. Konjuguota cholio rūgštis išskiriama į tulžį, iš kurios patenka į plonąją žarną, kur kartu su kitomis tulžies sudedamosiomis dalimis, atlieka savo pagrindinę virškinimo funkciją. Konjuguota cholio rūgštis padedant transporteriams absorbuojama klubinėje žarnoje, tuomet patenka atgal į kepenis ir pradeda kitą enterohepatinės apytakos ciklą.

Klubinėje žarnoje neabsorbuota konjuguota cholio rūgštis keliauja į žemesnę žarnyno dalį, kurioje gali įvykti bakterinis jos metabolizmas, visų pirma dekonjugacijos ir 7-dehidroksilinimo būdu. Dekonjuguota cholio rūgštis ir 7-dehidroksilinimo produktas deoksicholio rūgštis pasyviai absorbuojamos apatinėje žarnyno dalyje ir su vartų venos krauju nunešamos atgal į kepenis, kur

įvyksta rekonjugacija. Tokiu būdu didžioji organizme esančio tulžies rūgščių kiekio dalis konservuojama ir valgio metu pereina kelis apytakos ciklus. Neabsorbuota cholio rūgštis pašalinama iš organizmo su išmatomis nepakitusi arba dehidroksilinta bakterinio metabolizmo būdu.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Formalių ikiklinikinių saugumo tyrimų neatlikta; tačiau iš literatūroje skelbiamų duomenų matyti, kad farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Buvo atlikti keli tyrimai, kurie parodė, kad iki 26 savaičių gerokai didesnėmis nei terapinė dozė per burną naudota cholio rūgštis buvo gerai toleruojama gyvūnų ir nesukėlė jų žūtis, neturėjo poveikio jų kūno svoriui ar maisto suvartojimui ir nesukėlė jokių makroskopinių ar mikroskopinių kepenų pokyčių. Atliekant kartotinių dozių tyrimus, dažnai pasireiškė šie cholio rūgšties sukelti reiškiniai: kūno svorio sumažėjimas, viduriavimas ir kepenų pažeidimas su transaminazių aktyvumo padidėjimu, nors manoma, kad jie gali būti susiję su farmakologiniu tulžies rūgščių metabolizmo poveikiu. Atliekant kartotinių dozių tyrimus, kurių metu cholio rūgštis buvo skiriama kartu su cholesteroliu, nustatyta padidėjusi kepenų masė ir tulžies akmenligė.

Žiurkėms, kurioms 30 dienų kasdien buvo sugirdoma maždaug 4 kartus už terapinę dozę didesnės cholio rūgšties dozės, nustatytas šiek tiek padidėjęs kraujo spaudimas ir stipresnė vazokonstriktinė reakcija į noradrenaliną, taip pat sumažėjęs aldosterono ir padidėjęs kortikosterono kiekis, bet nepageidaujamų klinikinių požymių nepastebėta.

Cholio rūgštis nemutageniška; tačiau ją naudojant kartu su žinomais kancerogenais, pastebėtas intensyvesnis navikų formavimasis (palyginti su žinomu kancerogenu, vartojamu atskirai). Taip nustatyta, kad cholio rūgštis veikia kaip navikų augimo aktyvatorius, o šis poveikis, manoma, pasireiškia dėl kolorektalinio epitelio hiperproliferacijos veikiant antrinėms tulžies rūgštims.

Vėlyvame gestacijos etape ėringoms avims į veną suleidus vieną cholio rūgšties dozę, nustatyta sisteminė cholio rūgšties ekspozicija vaisiaus kūne, kuri neturėjo poveikio nei motininei patelei, nei vaisiui, išskyrus didesnę pirmalaikio ėriavimosi atvejų skaičių. Ar tyrimų su gyvūnais duomenys yra aktualūs vertinant cholio rūgšties terapijos saugumą, neaišku, nes žinoma, kad tulžies rūgščių homeostazė skirtingų gyvūnų organizme palaikoma labai skirtingai. Skirtingų rūšių gyvūnų tulžyje esantys tulžies alkoholiai ir tulžies rūgštys yra labai įvairios struktūros.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Silicifikuota mikrokristalinė celiuliozė
Magnio stearatas

50 mg kapsulės apvalkalas

Želatina
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E721)

Spaustuviniai dažai

Šelakas (E 904)
Propilenglikolis (E1520)
Koncentruotas amoniako tirpalas (E527)
Kalio hidroksidas (E525)
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Atidarius buteliuką, vaistinį preparatą reikia suvartoti per 3 mėnesius.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Baltas 185 ml DTPE buteliukas, indukcijos būdu užsandarintas 38 mm baltu, vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, kurį sudaro DTPE užsukamasis dangtelis su grioveliais ir indukcinis sandarinamasis įdėklas (kartonas, vaškas ir aliuminio folija).

Pakuotės dydis: 90 kapsulių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Vartojimas vaikų populiacijai

Kūdikiams ir vaikams, kurie negali nuryti kapsulių, kapsulę galima atsargiai atidaryti ir jos turinį sumaišyti su maistu. Visai mažiems kūdikiams kapsulės turinį galima sumaišyti su kūdikių pieno mišiniu, ištrauktu motinos pienu ar vaisių tyre, o vyresniems kūdikiams ir vaikams iki 6 metų jį galima sumaišyti su minkštu maistu, kaip antai bulvių kose ar obuolių tyre. Paruošus mišinį, jį reikia nedelsiant sumaitinti vaikui. Sumaišyti kapsulės turinį su maistu siūloma siekiant užmaskuoti preparato skonį, kuris, išardžius kapsulę, gali būti nemalonus, tačiau duomenų apie skonių suderinamumą ar preparato skanumą nėra. Nei piene, nei maiste kapsulėse esančios smulkios granulės neištirps.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/895/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. lapkričio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kolbam 250 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 250 mg cholio rūgšties.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

250 mg kapsulė: Nr. 0 dydžio kapsulė, kurios dangtelis (su juodu įspaudu „ASK002“) ir korpusas (su juodu įspaudu „250mg“) yra baltos spalvos. Kapsulės viduje yra baltų miltelių.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kolbam skirta kūdikių, vaikų ir paauglių nuo vieno mėnesio iki 18 metų amžiaus, kuriems yra įgimtų pirminės tulžies rūgšties sintezės sutrikimų, sukeltų sterol 27-hidroksilazės trūkumo (pasireiškiančio cerebrinė kantomatoze), 2- (ar α -) metilacil-CoA racemazės (AMACR) trūkumo arba cholesterol 7 α -hidroksilazės (CYP7A1) trūkumo, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir stebėti gydytojai, įskaitant pediatrus, turintys nurodytų sutrikimų gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama cholio rūgšties dozė gydant įgimtus pirminės tulžies rūgšties sintezės sutrikimus yra 10–15 mg/kg per parą, kurią galima suvartoti visą iš karto arba padalyti į kelias dalis (ir suaugusiems pacientams, ir vaikams). Vėliau preparato dozė reikia titruoti, kol bus pasiektas pageidaujamas poveikis, tačiau paros dozė turi neviršyti 15 mg/kg.

Jeigu apskaičiuotos dozės negalima padalinti iš 50, reikia pasirinkti artimiausią, didžiausios 15 mg/kg paros dozės neviršijančią dozę, jeigu jos pakanka tulžies rūgščių kaupimuisi šlapime slopinti. Jei ne, reikia rinktis kitą didesnę dozę.

Iš pradžių, pirmus metus, pacientus reikia stebėti kas 3 mėnesius, kitus trejus metus – kas 6 mėnesius, o vėliau – kartą per metus. Pastovaus terapinio atsako stokos į cholio rūgšties monoterapiją atveju reikia apsvarstyti kitokio gydymo galimybę (žr. 4.4 skyrių).

Pradedant terapiją ir koreguojant vaistinio preparato dozę reikia intensyviai stebėti tulžies rūgščių koncentraciją kraujo serume ir šlapime naudojant tinkamus analitinius metodus. Reikia nustatyti vėliau

susintetintų anomalių tulžies rūgščių metabolitų koncentraciją. Reikia pasirinkti mažiausią cholio rūgšties dozę, kuri veiksmingai kuo labiau sumažintų tulžies rūgščių metabolitų.

Pradedant gydymą Kolbam, pacientus, kurie anksčiau buvo gydomi kitomis tulžies rūgštimis arba kitais cholio rūgšties preparatais, reikia taip pat atidžiai stebėti. Atsižvelgiant į tyrimų duomenis, dozę reikia pakoreguoti taip, kaip aprašyta pirmiau.

Kepenų veiklos parametrus taip pat reikia stebėti. Tuo pat metu padidėjęs gama gliutamiltansferazės (GGT), alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumas ir (arba) normos ribas viršijantis tulžies rūgščių kiekis kraujo serume gali būti perdozavimo požymis. Pradedant gydymą cholio rūgštimi, kartais laikinai padidėja transaminazių aktyvumas; jeigu GGT aktyvumas nepadidėjęs, o tulžies rūgščių kiekis kraujo serume mažėja arba atitinka normos ribas, preparato dozės nereikia mažinti.

Pasibaigus gydymo pradžios laikotarpiui, ne rečiau kaip kartą per metus reikia iširti tulžies rūgščių kiekį kraujo serume ir šlapime (naudojant tinkamus analitinius metodus), kepenų veiklos parametrus ir atitinkamai pakoreguoti preparato dozę. Papildomus arba dažnesnius tyrimus gydymo stebėjimui reikia atlikti spartaus augimo, sirgimo kitomis ligomis ir nėštumo laikotarpiais (žr. 4.6 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Pacientai, kuriems yra šeiminė hipertrigliceridemija

Manoma, kad pacientų, kuriems pirmą kartą nustatoma šeiminė hipertrigliceridemija arba kurių kraujo giminaičiai sirgo arba serga šeimine hipertrigliceridemija, žarnynas turėtų prastai absorbuoti cholio rūgštį. Gydant pacientus, kuriems yra šeiminė hipertrigliceridemija, reikia nustatyti tinkamą cholio rūgšties dozę ir prirėikus ją pakoreguoti: siekiant slopinti tulžies rūgščių kaupimąsi šių pacientų šlapime, jiems gali tekti skirti didesnę šio vaistinio preparato dozę (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Cholio rūgšties saugumas ir veiksmingumas naujagimiams iki vieno mėnesio neištirti.

Duomenų nėra.

Vyresnio amžiaus pacientai (vyresni kaip 65 metų)

Cholio rūgšties saugumas ir veiksmingumas vyresnio amžiaus pacientams neištirti. Duomenų nėra.

Sutrikusi inkstų veikla

Duomenų apie pacientus, kurių inkstų veikla sutrikusi, nėra. Tačiau šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti ir cholio rūgšties dozę titruoti individualiai.

Sutrikusi kepenų veikla

Daugumai pacientų, kuriems yra įgimtų tulžies rūgščių metabolizmo sutrikimų, diagnozuojant šią ligą nustatytas ir tam tikro laipsnio kepenų veiklos sutrikimas; taikant gydymą, daugumai pacientų kepenų veiklos sutrikimų simptomai palengvėjo arba visiškai išnyko. Cholio rūgšties dozę reikia koreguoti individualiai.

Duomenų, susijusių su įgimtų tulžies rūgščių metabolizmo sutrikimų gydymu, taikomu pacientams, kurių kepenų veiklos sutrikimas nesusijęs su jų pagrindine liga, nėra. Nesant klinikinės patirties gydant tokius pacientus, pateikti rekomendacijų dėl šio vaisto dozės koregavimo negalima. Cholio rūgštimi gydomus pacientus, kurių kepenų veiklos sutrikimas nesusijęs su jų pagrindine liga, reikia atidžiai stebėti.

Vartojimo metodas

Cholio rūgštį rekomenduojama vartoti su maistu (žr. 4.5 skyrių) maždaug tuo pačiu metu kiekvieną dieną, ryte ir (arba) vakare. Kapsulę reikia nuryti visą, nekramčius, užsigeriant vandeniu.

Šiuo preparatu gydant kūdikius ir vaikus, kurie negali nuryti kapsulių, kapsules galima atidaryti ir jų turinį sumaišyti su kūdikių pieno mišiniu arba sultimis. Daugiau informacijos pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su fenobarbitaliu (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu sutrikus kepenų ląstelių veiklai (tai nustatoma matuojant protrombino laiką), per 3 mėn. nuo gydymo cholio rūgštimi pradžios kepenų ląstelių veikla nepagerėja, gydymą cholio rūgštimi reikia nutraukti. Reikia stebėti, ar tuo pat metu nemažėja bendra tulžies rūgščių koncentracija šlapime. Esant aiškiems sunkaus kepenų nepakankamumo požymiams, gydymą šiuo preparatu reikia nutraukti dar anksčiau.

Šeiminė hipertrigliceridemija

Pacientų, kuriems pirmą kartą nustatoma šeiminė hipertrigliceridemija arba kurių kraujo giminaičiai sirgo arba serga šeimine hipertrigliceridemija, žarnynas gali prastai absorbuoti cholio rūgštį. Gydant pacientus, kuriems yra šeiminė trigliceridemija, reikia nustatyti tinkamą cholio rūgšties dozę ir prireikus ją pakoreguoti (žr. 4.2 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų su cholio rūgštimi ir tuo pat metu vartojamais vaistiniais preparatais ar maistu neatlikta.

Nustatyta, kad fenobarbitalis didina cholio rūgšties kiekį ir skatina apykaitą, todėl veikia kaip pageidaujamo cholio rūgšties poveikio antagonistas. Todėl pacientams, kurie gydomi cholio rūgštimi, vartoti fenobarbitalio negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaistų sąveika su cholio rūgštimi daugiausia susijusi su vaistiniais preparatais, kurie gali sustabdyti enterohepatinę tulžies rūgščių apykaitą, pvz., sekvestrantais cholestiraminu, kolestipoliu arba kolesevelamu. Nustatyta, kad aliuminio antacidai adsorbuoja tulžies rūgštis *in vitro* ir gali sumažinti cholio rūgšties kiekį taip pat, kaip tulžies rūgščių sekvestrantai. Jeigu vartoti preparatą, kurio sudėtyje yra kuri nors iš šių medžiagų, būtina, tarp jo ir cholio rūgšties vartojimo turi būti ne trumpesnė kaip 5 valandų pertrauka.

Ciklosporinas keičia cholio rūgšties farmakokinetines savybes, slopindamas tulžies rūgščių įsisavinimą kepenyse bei jų sekreciją kepenyse, tulžies pūslėje ir , taip pat veikdamas jos farmakodinamines savybes, t. y. slopindamas cholesterolio 7 α -hidroksilazę. Šių medžiagų kartu geriau nevartoti. Jeigu kartu su cholio rūgštimi būtina vartoti ciklosporiną, reikia atidžiai stebėti tulžies rūgščių kiekį kraujo serume ir šlapime ir atitinkamai koreguoti cholio rūgšties dozę.

Estrogenai, geriamieji kontraceptikai ir klofibratas (ir galbūt kitos lipidų kiekį mažinančios medžiagos) didina cholesterolio išskyrimą kepenyse ir skatina cholesterolio akmenų susidarymą tulžies pūslėje, todėl gali neutralizuoti cholio rūgšties veiksmingumą. Bet kuris kartu su cholio rūgštimi vartojamas vaistinis preparatas, kuris slopindamas transporterius sukelia cholestazę, gali sumažinti gydymo cholio rūgštimi veiksmingumą. Tokiais atvejais cholio rūgšties kiekį kraujo serume (tulžyje) reikia atidžiai stebėti ir atitinkamai koreguoti vaisto dozę.

Maisto poveikio cholio rūgšties biologiniam prieinamumui tyrimų neatlikta. Cholio rūgštį vartojant valgio metu, teoriškai gali padidėti jos biologinis prieinamumas ir pagerėti jos toleravimas. Cholio rūgštį rekomenduojama vartoti su maistu (žr. 4.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie cholio rūgšties vartojimo nėštumo laikotarpiu saugumą nepakanka. Cholio rūgštį vartojusių moterų nėštumo baigtis buvo be patologijų.

Iš negausių su gyvūnais atliktų tyrimų duomenų matyti, kad šis vaistinis preparatas neturi tiesioginio toksinio poveikio reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimybę vartoti cholio rūgštį nėštumo metu galima apsvarstyti, jei gydytojas mano, kad gydymo nauda pacientei yra didesnė už galimą riziką.

Žindymas

Nėra pakankamai informacijos apie tai, ar cholio rūgštis ir jos metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad cholio rūgštis išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių). Vartojant terapines šio vaistinio preparato dozes, poveikio žindomiems naujagimiams nesitikima, kadangi sisteminė cholio rūgšties ekspozicija žindyvėms motinoms yra nežymi (žr. 5.2 skyrių). Cholio rūgštis gali būti vartojama žindymo metu, jeigu gydytojas mano, kad gydymo nauda pacientei yra didesnė už galimą riziką.

Vaisingumas

Duomenų apie cholio rūgšties poveikį vaisingumui nėra. Manoma, kad terapinės dozėmis vartojama cholio rūgštis nedaro įtakos vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Cholio rūgštis gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

Paprastai cholio rūgštį vartojantiems pacientams (ir suaugusiesiems, ir vaikams) pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos yra lengvos arba vidutinio sunkumo; pagrindinės pacientams nustatytos reakcijos pateikiamos lentelėje toliau. Šie reiškiniai buvo laikini ir dažniausiai gydymui netrukde.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, paprastai cholio rūgštį vartojantiems pacientams (ir suaugusiesiems, ir vaikams) pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos yra lengvos arba vidutinio sunkumo. Jos pateikiamos lentelėje toliau.

Nepageidaujamų reakcijų atvejai suskirstyti pagal organų sistemų klases tokia tvarka: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $> 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Lentelėje toliau taip pat pateikiamos literatūroje aprašytos nepageidaujamos reakcijos, kurių dažnis nežinomas.

MeDRA organų sistemos klasė	Tinkamiausias terminas	Dažnis
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Lengvos formos periferinė neuropatija	dažni
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Viduriavimas Nestiprus pykinimas Lengvos formos refliuksas Vidutinio stiprumo viduriavimas Refliuksinis ezofagitas	dažni dažni dažni dažni dažni
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Gelta Padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujo serume Tulžies akmenligė	dažni dažnis nežinomas dažnis nežinomas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Odos pakitimai Niežulys	dažni dažnis nežinomas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Bendrasis negalavimas	dažni

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Literatūroje aprašytos nepageidaujamos reakcijos – niežulys ir padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujo serume – nustatytos vienam ar dviem vaikams, kurie buvo gydomi didelėmis cholio rūgšties dozėmis, tačiau, sumažinus dozę, šios nepageidaujamos reakcijos išnyko. Yra žinoma, kad pernelyg didelėmis dozėmis vartojama cholio rūgštis taip pat gali sukelti viduriavimą.

Po ilgalaikės terapijos užregistruota tulžies akmenligės atvejų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Užregistruota keletas simptominių perdozavimo (arba gydymo pernelyg didelėmis dozėmis), įskaitant atsitiktinį perdozavimą, epizodų. Iš klinikinių požymių perdozavus preparato pasireiškė tik niežulys ir viduriavimas. Atlikus laboratorinius tyrimus nustatytas padidėjęs GGT transaminazės aktyvumas ir tulžies rūgščių kiekis kraujo serume. Sumažinus preparato dozę, klinikiniai požymiai išnyko ir pataloginiai laboratorinių tyrimų rezultatai normalizavosi.

Perdozavus vaistinio preparato, pacientą reikia stebėti ir gydyti simptomiškai.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Tulžies ir kepenų terapija, tulžies rūgščių preparatai, ATC kodas – A05AA03.

Veikimo mechanizmas

Išgėrus cholio rūgšties, tulžies rūgščių sintezė slopinama, todėl anomalių tulžies rūgščių smarkiai sumažėja arba jų beveik nebelyka. Nykstant atipiniams tulžies rūgščių metabolitams, kepenų fermentų

aktyvumas kraujo serume nuosekliai mažėja ir normalizuojasi. Taikant gydymą geriamąja cholio rūgštimi, stimuliuojamas tulžies tekėjimas ir išsiskyrimas, slopinama hepatotoksiškų ir cholestatiškų tulžies rūgščių pirmtakų gamyba ir kaupimasis bei sudaromos palankios sąlygos riebalų absorbcijai nesukeliant toksinio šalutinio poveikio, kai preparatas vartojamas terapinėmis dozėmis.

Farmakodinaminis poveikis

Įgimti pirminės tulžies rūgšties sintezės sutrikimai – tai įgimti pirminių fermentų, kurie atsakingi už pagrindinių cholio ir chenodeoksicholinės rūgščių sintezės reakcijų katalizę, defektai. Literatūroje aprašyti keli fermentų defektai. Dalis pagrindinių defektų apima (tačiau tuo neapsiriboja):

- sterol 27-hidroksilazės trūkumą (pasireiškia cerebratomatoze, angl. CTX);
- AMACR trūkumą;
- CYP7A1 trūkumą.

Gydymo egzogenine cholio rūgštimi tikslas – šia medžiaga pakeisti fiziologinę tulžies rūgštį, kai pacientas turi įgimtų tulžies rūgščių sintezės sutrikimų. Cholio rūgštis yra viena iš pagrindinių žmogaus organizme gaminamų tulžies rūgščių, nuo kurių priklauso esminės fiziologinės funkcijos. Žmogaus organizme trūkstama cholio rūgštis jos pakaitalu keičiama siekiant atkurti pagrindines šios tulžies rūgšties funkcijas, kurios apima lipidų transportavimą mišrių micelių forma, kolipazės ir riebalų virškinimo bei absorbcijos aktyvinimą, riebaluose tirpių vitaminų absorbciją ir tulžies tekėjimo paskatinimą, taip užkertant kelią cholestazei.

Farmakodinaminis cholio rūgšties poveikis yra atsakomasis toksiškų dalinės tulžies rūgščių biosintezės produktų, kurie susidaro sustojus normaliai tulžies rūgščių sintezės reakcijų sekai, sintezės slopinimas. Cholio rūgštis slopina tulžies rūgščių biosintezę, aktyvindama farnesoido X receptorių, nes tai slopina CYP7A1 geno, kuris koduoja cholesterol 7 α -hidroksilazę – tulžies rūgščių sintezės greitį ribojantį fermentą – transkripciją. Visais pirminės tulžies rūgšties trūkumo atvejais, kai jį sukelia fermentų defektai biosintezės reakcijų sekoje, organizme nesigaminant pirminei tulžies rūgščiai, išsivysto cholestazė ir nekontroliuojamai kaupiasi toksiški tulžies rūgščių pirmtakai. Cholio rūgšties terapija taikoma siekiant pagerinti tulžies tekėjimą ir riebalų absorbciją bei atkurti fiziologinį atsakomąjį tulžies rūgščių sintezės slopinimą, taip slopinant toksiškų tulžies rūgščių pirmtakų gamybą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tyrimas CAC-91-10-10 (Pacientų, kuriems yra įgimtų tulžies rūgščių metabolizmo sutrikimų, kepenų ligos patogenezės tyrimas, angl. *Investigation in the pathogenesis of liver disease in patients with inborn errors of bile acid metabolism*) buvo atliekamas 1992–2009 m. siekiant įvertinti terapinį cholio rūgšties veiksmingumą ir saugumą gydant pacientus, kuriems diagnozuoti įgimti tulžies rūgščių metabolizmo sutrikimai. Tyrimas buvo atliekamas pagal atviro, vienos atšakos, neatsitiktinių imčių tyrimo modelį. Šiame klinikiniame tyrime dalyvavo iš viso 85 pacientai. Iš šių 85 pacientų 52 pacientams buvo nustatyti pirminės tulžies rūgšties sintezės sutrikimai, įskaitant toliau nurodytus 3 pavienių fermentų defektus:

- sterol 27-hidroksilazės trūkumą (pasireiškė kaip CTX; n=5);
- AMACR trūkumą (n=1);
- CYP7A1 trūkumą (n=1).

79 pacientams buvo taikomas gydymas cholio rūgštimi; 49 iš jų buvo nustatytas pagrindinio fermento defektas.

Tyrimas CAC-002-01 (atviras, vienacentris, neatsitiktinių imčių tyrimo tęsinys, kurio tikslas – įvertinti cholio rūgšties kapsulių poveikį tiriamiesiems, kuriems diagnozuoti įgimti tulžies rūgščių sintezės sutrikimai, angl. *An open-label, single-centre, nonrandomized continuation study of cholic acid capsules in subjects with inborn errors of bile acid synthesis*) buvo tyrimo CAC-91-10-10 tęsinys, pradėtas 2010 m. sausio 1 d. Tyrimas užbaigtas 2016 m. liepos 31 d. Jis buvo atliekamas pagal atviro, vienos atšakos, neatsitiktinių imčių tyrimo modelį; jame dalyvavo kriterijus atitikę pacientai, kurie prieš tai vartojo cholio rūgštį dalyvaudami tyrimuose CAC-91-10-10 ir CAC-001-01, bei nauji tiriamieji, kuriems buvo diagnozuoti minėti sutrikimai. Tyrimo metu buvo vertinami terapinis gydymo

cholio rūgštimi veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems diagnozuoti įgimti tulžies rūgščių metabolizmo sutrikimai. Šiame klinikiniame tyrime dalyvavo iš viso 53 pacientai, iš kurių visi gavo bent vieną cholio rūgšties dozę; 22 (42 %) pacientai anksčiau vaistiniu preparatu nebuvo gydyti, t. y. pirmąją cholio rūgšties dozę gavo tyrimo CAC-002-01 metu. Iš šių 53 gydytų pacientų 41 (77 %) pacientui buvo nustatyti pirminės tulžies rūgšties sintezės sutrikimai, įskaitant sterol 27-hidroksilazės trūkumą (pasireiškė kaip CTX; n = 8) ir AMACR trūkumą (n = 1).

Atliekant visus tyrimus, tiriamieji vartojo 10–15 mg/kg cholio rūgšties dozę per parą.

Veiksmingumas įrodytas dviem būdais:

- (a) taikant gydymą cholio rūgštimi, tiriamųjų kepenų veikla pagerėjo ir tai patvirtino geresni kepenų veiklos tyrimų rezultatai;
- (b) veiksmingumas patvirtintas bombardavimo greitais atomais masių spektrometrijos (angl. *Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry*, FAB-MS) duomenimis, iš kurių buvo matyti, kad gydymas cholio rūgštimi slopina anomalių tulžies rūgščių kaupimąsi šlapime, pagal kurį pacientams iš pradžių ir buvo nustatyta minėta diagnozė.

Iš visų pacientų, kurie buvo gydomi atliekant tyrimą CAC-91-10-10, 49 pacientams buvo nustatytas vieno fermento defektas. Maždaug ketvirtadalis šios grupės pacientų diagnozės metu buvo ne vyresni kaip 6 mėnesių; maždaug trečdalis pacientų amžius buvo 7–36 mėnesiai. Vidutinis šio pogrupio pacientų amžius pradedant gydymą buvo 3 metai (tiriamųjų amžius – nuo 0 iki 14 metų).

Atliekant tyrimą CAC-002-01, vidutinis pacientų amžius gydymo pradžioje buvo 9 metai (tiriamųjų amžius svyravo nuo 0,1 iki 35,6 metų). Pacientai, kuriems yra tulžies rūgšties sintezės sutrikimų, dažnai serga sunkiomis gretutinėmis ligomis (įskaitant centrinės nervų sistemos sutrikimus), kurių nepavyktų išgydyti nuslopinus tulžies defektų poveikį.

Iš 49 tyrimo CAC-91-10-10 metu gydytų ir į saugumo analizę įtrauktų pacientų, kuriems buvo nustatytas vieno fermento defektas, 42 pacientams buvo atliktas bent vienas tulžies rūgščių koncentracijos šlapime iki gydymo ir po gydymo tyrimas, taip pat kepenų veiklos tyrimai bei pamatuotas ūgis ir svoris, ir jie buvo įtraukti į pagrindinę veiksmingumo analizę.

Iš pirmiau aprašytų 52 pacientų, kurie dalyvavo tyrime CAC-91-10-10 per šio tyrimo 17 metų laikotarpį, 6 pacientai mirė; 3 pacientų gydymo įrodymų nebuvo; 4 pacientai pasitraukė iš tyrimo pirmiau laiko; 10 pacientų nebuvo galimybės stebėti kontroliniu laikotarpiu, o 1 paciento duomenų nepavyko ištraukti iš duomenų bazės.

Iš pirmiau aprašytų 41 tyrimo CAC-002-01 metu gydyto paciento, 13 pacientų pasitraukė iš tyrimo pirmiau laiko: 8 pacientai – dėl nepageidaujama reiškinių, 1 pacientas – dėl veiksmingumo stokos ir (arba) išnykimo, 1 paciento nebuvo galimybės stebėti kontroliniu laikotarpiu, o 3 pacientai atsiėmė asmens sutikimą.

Tyrimo CAC-91-10-10 metu atlikta veiksmingumo analizė parodė, kad gydymas cholio rūgštimi reikšmingai pagerino (t. y. sumažino) pacientų, kuriems buvo nustatyti vieno fermento defektai, tulžies rūgščių kiekį šlapime. Taip pat nustatytas bendras atipinių tulžies rūgščių šlapime rodiklių pagerėjimas savito defekto grupėse. Tarp pacientų, kuriems pasireiškė CTX (n = 3), gydymo pradžioje 1 pacientui buvo nustatytas normalus, o 2 pacientams – padidėjęs tulžies rūgščių kiekis šlapime, visiems pacientams jis buvo padidėjęs analizuojant blogiausias reikšmes po gydymo, o vertinant geriausias reikšmes po gydymo pradžios, – normalus visiems 3 pacientams. Gydymo pradžioje transaminazių aktyvumas kraujo serume 1 pacientui buvo mažesnis už VNR, o 2 pacientams – padidėjęs (≥ 2 kartus viršijo VNR), analizuojant blogiausias reikšmes po gydymo pradžios šie rodikliai buvo padidėję 2 pacientams, tačiau visiems 3 pacientams buvo mažesni už VNR analizuojant geriausias reikšmes po gydymo.

Veiksmingumo analizė taip pat patvirtino, kad gydymas cholio rūgštimi reikšmingai pagerino pagal vieno fermento defektus sluoksniuotų pacientų ALT ir AST reikšmes. Dėl pirminių diagnozių savito defekto grupėse nustatytas teigiamas ALT ir AST reikšmių poslinkis.

Tyrimo CAC-002-01 metu visų pacientų, kuriems nustatyti vieno fermento defektai, tulžies rūgščių kiekis šlapime ir transaminazių aktyvumas kraujo serume reikšmingai nepakito, palyginus reikšmes gydymo pradžioje su blogiausiomis reikšmėmis po gydymo pradžios. Statistiškai reikšmingi tulžies rūgščių kiekio šlapime pokyčiai nustatyti remiantis gydymo pradžios reikšmių ir geriausių reikšmių po gydymo pradžios analize, kuri rodo didelį žymių, reikšmingų ir nedidelių pakitimų sumažėjimą bei platesnį normalių reikšmių spektrą. Taip pat pastebėtas statistiškai reikšmingas transaminazių aktyvumo kraujo serume pagerėjimas, remiantis gydymo pradžios reikšmių ir geriausių reikšmių po gydymo pradžios analize. Ūgio ir svorio analizės rezultatai rodė panašų pagerėjimą. Remiantis gydymo pradžios reikšmių ir blogiausių reikšmių po gydymo pradžios analize, vidutinės bendro bilirubino reikšmės išliko stabilios, o remiantis gydymo pradžios ir geriausių reikšmių po gydymo pradžios analize, – mažėjo.

Pacientų, kuriems pasireiškė CTX, pogrupyje (n = 8), 3 pacientai buvo perėję iš tyrimo CAC-91-10-10 ir pradėdant tyrimą vartojo cholio rūgštį. Kiti 5 pacientai vaistiniu preparatu nebuvo gydyti. Visų pacientų (100 %) tulžies rūgščių kiekis šlapime buvo normalus vertinant gydymo pradžios reikšmes ir blogiausias reikšmes po gydymo pradžios, ir daugumos pacientų (88 %) vertinant geriausias reikšmes po gydymo pradžios; 1 pacientui (12 %) nustatytas šiek tiek padidėjęs tulžies rūgščių kiekio padidėjimas šlapime, vertinant geriausias reikšmes po gydymo pradžios. Mažesnis už VNR transaminazių aktyvumas kraujo serume gydymo pradžioje nustatytas daugumai pacientų (71 % – 100 %), vertinant blogiausias reikšmes po gydymo pradžios – taip pat daugumai pacientų (86 %), o vertinant geriausias reikšmes po gydymo pradžios – visiems pacientams (100 %).

Vaikų populiacija

Ataskaitose pateikiama informacija apie klinikinę patirtį sukaupia tiriant pacientus, kuriems yra pirminės tulžies rūgšties sintezės sutrikimų, daugiausia kūdikius nuo vieno mėnesio, vaikus ir paauglius.

Kita informacija

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo ir etinių priežasčių gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tulžies rūgščių, tokių kaip cholio rūgštis, pasiskirstymas ir farmakologinis poveikis iš esmės susiję tik su enterohepatinės apytakos sistema, kuri apima žarnyną, vartų veną, kepenis ir tulžies latakus.

Per burną vartojama cholio rūgštis absorbuojama vykstant pasyviai difuzijai visame virškinimo trakte. Absorbuota egzogeninė cholio rūgštis papildoma organizme esanti tulžies rūgščių kiekį ir pereina kelis enterohepatinės apytakos ciklus. Cholio rūgštis su vartų venos krauju, kuriame ji vidutiniškai stipriai jungiasi su albuminu, patenka į kepenis. Kepenyse, veikiant keliems mechanizmomis, įskaitant pasyvią difuziją ir transporterius, cholio rūgštis ištraukiama iš vartų venos kraujo. Kepenyse cholio rūgštis tam tikromis proporcijomis, kurios priklauso nuo gyvūno rūšies, amidinama glicinu ir (arba) taurinu ir virsta didesnio hidrofiliškumo konjuguotos formos junginiu. Konjuguota cholio rūgštis išskiriama į tulžį, iš kurios patenka į plonąją žarną, kur kartu su kitomis tulžies sudedamosiomis dalimis, atlieka savo pagrindinę virškinimo funkciją. Konjuguota cholio rūgštis padedant transporteriams absorbuojama klubinėje žarnoje, tuomet patenka atgal į kepenis ir pradeda kitą enterohepatinės apytakos ciklą.

Klubinėje žarnoje neabsorbuota konjuguota cholio rūgštis keliauja į žemesnę žarnyno dalį, kurioje gali įvykti bakterinis jos metabolizmas, visų pirma dekonjugacijos ir 7-dehidroksilinimo būdu. Dekonjuguota cholio rūgštis ir 7-dehidroksilinimo produktas deoksicholio rūgštis pasyviai absorbuojamos apatinėje žarnyno dalyje ir su vartų venos krauju nunešamos atgal į kepenis, kur

įvyksta rekonjugacija. Tokiu būdu didžioji organizme esančio tulžies rūgščių kiekio dalis konservuojama ir valgio metu pereina kelis apytakos ciklus. Neabsorbuota cholio rūgštis pašalinama iš organizmo su išmatomis nepakitusi arba dehidroksilinta bakterinio metabolizmo būdu.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Formalių ikiklinikinių saugumo tyrimų neatlikta; tačiau iš literatūroje skelbiamų duomenų matyti, kad farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Buvo atlikti keli tyrimai, kurie parodė, kad iki 26 savaičių gerokai didesnėmis nei terapinė dozė per burną naudota cholio rūgštis buvo gerai toleruojama gyvūnų ir nesukėlė jų žūtis, neturėjo poveikio jų kūno svoriui ar maisto suvartojimui ir nesukėlė jokių makroskopinių ar mikroskopinių kepenų pokyčių. Atliekant kartotinių dozių tyrimus, dažnai pasireiškė šie cholio rūgšties sukelti reiškiniai: kūno svorio sumažėjimas, viduriavimas ir kepenų pažeidimas su transaminazių aktyvumo padidėjimu, nors manoma, kad jie gali būti susiję su farmakologiniu tulžies rūgščių metabolizmo poveikiu. Atliekant kartotinių dozių tyrimus, kurių metu cholio rūgštis buvo skiriama kartu su cholesteroliu, nustatyta padidėjusi kepenų masė ir tulžies akmenligė.

Žiurkėms, kurioms 30 dienų kasdien buvo sugirdoma maždaug 4 kartus už terapinę dozę didesnės cholio rūgšties dozės, nustatytas šiek tiek padidėjęs kraujo spaudimas ir stipresnė vazokonstriktinė reakcija į noradrenaliną, taip pat sumažėjęs aldosterono ir padidėjęs kortikosterono kiekis, bet nepageidaujamų klinikinių požymių nepastebėta.

Cholio rūgštis nemutageniška; tačiau ją naudojant kartu su žinomais kancerogenais, pastebėtas intensyvesnis navikų formavimasis (palyginti su žinomu kancerogenu, vartojamu atskirai). Taip nustatyta, kad cholio rūgštis veikia kaip navikų augimo aktyvatorius, o šis poveikis, manoma, pasireiškia dėl kolorektalinio epitelio hiperproliferacijos veikiant antrinėms tulžies rūgštims.

Vėlyvame gestacijos etape ėringoms avims į veną suleidus vieną cholio rūgšties dozę, nustatyta sisteminė cholio rūgšties ekspozicija vaisiaus kūne, kuri neturėjo poveikio nei motininei patelei, nei vaisiui, išskyrus didesnę pirmalaikio ėriavimosi atvejų skaičių. Ar tyrimų su gyvūnais duomenys yra aktualūs vertinant cholio rūgšties terapijos saugumą, neaišku, nes žinoma, kad tulžies rūgščių homeostazė skirtingų gyvūnų organizme palaikoma labai skirtingai. Skirtingų rūšių gyvūnų tulžyje esantys tulžies alkoholiai ir tulžies rūgštys yra labai įvairios struktūros.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Silicifikuota mikrokristalinė celiuliozė
Magnio stearatas

250 mg kapsulės apvalkalas

Želatina
Titano dioksidas (E171)

Spaustuviniai dažai

Šelakas (E 904)
Propilenglikolis (E1520)
Koncentruotas amoniako tirpalas (E527)
Kalio hidroksidas (E525)
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Atidarius buteliuką, vaistinį preparatą reikia suvartoti per 3 mėnesius.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Baltas 185 ml DTPE buteliukas, indukcijos būdu užsandarintas 38 mm baltu, vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, kurį sudaro DTPE užsukamasis dangtelis su grioveliais ir indukcinis sandarinamasis įdėklas (kartonas, vaškas ir aliuminio folija).

Pakuotės dydis: 90 kapsulių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Vartojimas vaikų populiacijai

Kūdikiams ir vaikams, kurie negali nuryti kapsulių, kapsulę galima atsargiai atidaryti ir jos turinį sumaišyti su maistu. Visai mažiems kūdikiams kapsulės turinį galima sumaišyti su kūdikių pieno mišiniu, ištrauktu motinos pienu ar vaisių tyrė, o vyresniems kūdikiams ir vaikams iki 6 metų jį galima sumaišyti su minkštu maistu, kaip antai bulvių koše ar obuolių tyrė. Paruošus mišinį, jį reikia nedelsiant sumaitinti vaikui. Sumaišyti kapsulės turinį su maistu siūloma siekiant užmaskuoti preparato skonį, kuris, išardžius kapsulę, gali būti nemalonus, tačiau duomenų apie skonių suderinamumą ar preparato skanumą nėra. Nei piene, nei maiste kapsulėse esančios smulkios granulės neištirps.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/895/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. lapkričio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGLAI IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Prancūzija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos. Vėliau registruotojas periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš pateikdamas vaistinį preparatą kiekvienos valstybės narės rinkai, registruotojas privalo suderinti galutinę šviečiamosios medžiagos versiją su tos valstybės narės kompetentinga institucija.

Registruotojas privalo užtikrinti, kad vaistinio preparato pateikimo rinkai metu visi gydytojai, kurie turėtų išrašyti šį preparatą savo pacientams, būtų gavę informaciją apie tinkamą ir saugų šio preparato vartojimą.

Gydytojui skirtoje šviečiamojoje medžiagoje turi būti šie pagrindiniai elementai:

- preparato charakteristikų santrauka;
- informacija:

- apie tai, kaip apskaičiuoti tinkamą vaistinio preparato dozę ir kad reikia paaiškinti slaugytojams, kaip teisingai sugirdyti preparatą;
- apie perdozavimo simptomus ir požymius bei jų gydymą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 8 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
<p>Stebėti ilgalaikį Kolbam saugumą ir veiksmingumą šiuo preparatu gydomiems pacientams, remiantis pacientų registro, informacija apie kurį pateikiama rizikos valdymo plane, duomenimis. Registre bus kaupiami ir stebimi duomenys apie cholio rūgšties veiksmingumą ir saugumą gydant kūdikius, vaikus, paauglius ir suaugusiuosius, kuriems nustatyti Sterol 27-hidroksilazės trūkumo (kuris pasireiškia cerebrinė ksanatomatoze, angl. CTX), 2- (or α-) metilacil-CoA racemazės (AMACR) ir Cholesterol 7α-hidroksilazės (CYP7A1) trūkumo sukelti įgimti pirminės tulžies rūgšties sintezės sutrikimai. Ataskaitos apie pacientų įtraukimo į registrą eigą bus pateiktos kartu su periodiškai atnaujinamais saugumo protokolais (PSUR) ir kasmetiniais pakartotiniais vertinimais. Remiantis informacija apie duomenų kaupimo registre pažangą ir iš registro gautais rezultatais, kasmet bus pakartotinai vertinamas Kolbam naudos ir rizikos santykis.</p>	<p>- Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai - Kasmetiniai pakartotiniai vertinimai</p>

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS
Neberegis. Nuotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kolbam 50 mg kietosios kapsulės
cholio rūgštis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 50 mg cholio rūgšties.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė
90 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima kramtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS****9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Atidarius suvartoti per 3 mėnesius.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą atiduokite išmesti vaistininkui.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/895/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kolbam 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kolbam 50 mg kietosios kapsulės
cholio rūgštis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 50 mg cholio rūgšties.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė
90 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima kramtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Atidarius suvartoti per 3 mėnesius.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą atiduokite išmesti vaistininkui.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/895/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kolbam 250 mg kietosios kapsulės
cholio rūgštis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 250 mg cholio rūgšties.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė
90 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima kramtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS****9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Atidarius suvartoti per 3 mėnesius.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą atiduokite išmesti vaistininkui.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/895/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kolbam 250 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kolbam 250 mg kietosios kapsulės
cholio rūgštis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 250 mg cholio rūgšties.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė
90 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Negalima kramtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Atidarius suvartoti per 3 mėnesius.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą atiduokite išmesti vaistininkui.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/895/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Nebereģistrētas vaistinis preparatas

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Kolbam 50 mg kietosios kapsulės
Kolbam 250 mg kietosios kapsulės
cholio rūgštis

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Kolbam ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Kolbam
3. Kaip vartoti Kolbam
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kolbam
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Kolbam ir kam jis vartojamas

Kolbam sudėtyje yra medžiagos, vadinamos cholio rūgštimi.

Žmogaus organizme cholio rūgštis natūraliai gaminama kepenyse ir yra tulžies – skysčio, kuris padeda virškinti ir absorbuoja riebalus ir vitaminus iš maisto, – dalis. Cholio rūgštis taip pat skatina normalų vaikų augimą. Pacientų, sergančių tam tikromis ligomis, kurios vadinamos įgimtais tulžies sintezės sutrikimais, organizmas negali normaliai gaminti cholio rūgšties ir tulžies, todėl jų kūne gaminama ir kaupiama nenormalios medžiagos, kurios gali pakenkti kepenims.

Šie įgimti tulžies rūgščių sintezės sutrikimai gydomi Kolbam. Pakeisdamas trūkstamą cholio rūgštį, šis vaistinis preparatas skatina normalios tulžies gamybą ir padeda išvengti nenormalių medžiagų kaupimosi kepenyse. Augantiems kūdikiams taikomas gydymas cholio rūgštimi padeda normaliai vystytis jų kepenims ir tulžies apykaitos sistemai.

Kolbam galima vartoti kūdikiams nuo vieno mėnesio; šiomis ligomis sergantiems pacientams gydymo reikės visą gyvenimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Kolbam

Kolbam vartoti negalima

- jeigu yra alergija cholio rūgščiai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate fenobarbitalį (vaistą nuo epilepsijos). Žr. skyriuje „Kiti vaistai ir Kolbam“.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pradėjęs Jūsų gydymą, gydytojas skirtingais etapais atliks įvairius kraujo ir šlapimo tyrimus, siekdamas įvertinti, kaip Jūsų kūnas reaguoja į šį vaistą ir kad galėtų nustatyti Jums tinkamą vaisto dozę. Greito augimo laikotarpiu, Jums susirgus ar pastojus, tyrimus reikės atlikti dažniau.

Jeigu Jums diagnozuota liga, vadinama šeimine hipertrigliceridemija, Jūsų gydytojas gali paskirti Jums didesnę cholio rūgšties dozę.

Gydytojas informuos Jus, jeigu dėl kokių nors priežasčių Jums reikės nutraukti gydymą cholio rūgštimi.

Vaikams

Cholio rūgšties saugumo ir veiksmingumo gydant kūdikius iki vieno mėnesio tyrimų neatlikta.

Vyresnio amžiaus pacientams

Cholio rūgšties saugumo ir veiksmingumo gydant vyresnius kaip 65 metų žmones tyrimų neatlikta.

Kiti vaistai ir Kolbam

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Fenobarbitalis gali neutralizuoti cholio rūgšties poveikį. Vartodami cholio rūgštį, nevartokite fenobarbitalio preparatų. Žr. skyriuje „Kolbam vartoti negalima“

Ciklosporinas gali turėti įtakos cholio rūgšties koncentracijai. Jeigu Jūsų gydytojas mano, kad Jums būtina toliau vartoti ciklosporiną, jis atidžiai stebės tulžies rūgščių koncentraciją Jūsų kraujyje ir šlapime ir atitinkamai koreguos cholio rūgšties dozę.

Cholesterolio kiekį kraujyje mažinantys vaistai, kaip antai cholestiraminas, kolestipolis arba kolesevelamas, ir tam tikri antacidai, kurių sudėtyje yra aliuminio (pvz., virškinimo sutrikimą lengvinantys preparatai), gali pakenkti cholio rūgšties absorbcijai. Jūsų gydytojas patars Jums cholio rūgštį vartoti darant tarp jos ik kito vaisto vartojimo ne trumpesnę kaip 5 valandų pertrauką.

Tai yra keli iš tų vaistų, kurie gali turėti įtaką Kolbam veikimo mechanizmui:

- estrogenai;
- geriamieji kontraceptikai;
- lipidų kiekį mažinantys vaistai, kaip antai klofibratas.

Šie preparatai skatina cholesterolio gamybą kepenyse ir dėl to sutrikdo cholio rūgšties veikimą.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Galimybę vartoti cholio rūgštį nėštumo metu galima apsvarstyti, jei gydytojas mano, kad gydymo nauda Jums yra didesnė už galimą riziką. Pasitarkite su gydytoju.

Taikant gydymą cholio rūgštimi, galima nenutraukti žindymo, nes manoma, kad šio vaistinio preparato koncentracija motinos piene yra pernelyg maža, kad pakenktų kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas neturėtų veikti Jūsų gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus.

3. Kaip vartoti Kolbam

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė apskaičiuojama pagal paciento kūno svorį (10–15 mg/kg); ją galima suvartoti visą iš karto arba padalyti į dvi dalis ir suvartoti vieną dalį ryte, o kitą – vakare. Jūsų gydytojas pasakys Jums, kiek kapsulių ir kada Jūs jas turite išgerti.

Kapsules rekomenduojama vartoti su maistu, nes tai gali padėti padidinti cholio rūgšties veiksmingumą, taip pat mažina viduriavimo tikimybę.

Vartojimas vaikams

Gydant kūdikius ir vaikus, kurie negali nuryti kapsulių, švelniu sukamuoju judesiu kapsules reikia atidaryti ir jų turinį šiam tikslui tinkamoje švarioje talpyklėje sumaišyti su kūdikių pieno mišiniu, ištrauktu motinos pienu ar vaisių tyre. Paruošus mišinį, jį reikia nedelsiant sumaitinti vaikui.

Kapsulės turinį sumaišius su maistu, vaikas neturėtų pajusti nemalonaus vaisto skonio. Nei piene, nei maiste kapsulėse esančios smulkios granulės neištirps.

Svarbu, kad kūdikis arba mažas vaikas, kuris negali nuryti visos kapsulės, suvartotų visą kapsulės turinį. Pasistenkite, kad kūdikiui ar vaikui išspjovus dalį vaisto dozės ar jos atsisiakius, jis ją vėl gautų.

Vartojimas suaugusiesiems

Kiekvieną kapsulę nurykite visą, užsigerdami vandeniu, prieš pat valgį arba vos tik pavalgius. Nekramtykite kapsulės. Negerkite daugiau kapsulių, nei gydytojas Jums patarė.

Ką daryti pavartojus per didelę Kolbam dozę

Cholio rūgštis neturėtų sukelti sunkaus šalutinio poveikio, tačiau Jums ar Jūsų vaikui išgėrus didesnę nei paskirta vaisto dozę, reikėtų pasitarti su gydytoju.

Pamiršus pavartoti Kolbam

Prisiminę, kuo greičiau išgerkite kitą vaistinio preparato dozę, jei tik iki kitos dozės liko daugiau kaip 12 valandų. Niekada nevertokite dvigubos dozės norėdami kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Kolbam

Šis vaistas skirtas ilgalaikiam vartojimui. Jeigu nustosite vartoti šį vaistą, Jūsų tulžyje vėl gali susikaupti toks nenormalių medžiagų kiekis, koks buvo prieš pradėdant gydymą, o tai gali pakenkti Jūsų kepenims.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- rėmuo (skrandžio refliuksas),
- viduriavimas,
- prasta savijauta (bendras negalavimas),

- pageltusi oda (gelta),
- odos pakitimai,
- šleikštulys (lengvas pykinimas),
- dilgčiojimas (lengvos formos periferinė neuropatija).

Šalutinis poveikis,, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- padidėjęs kepenų fermentų (transaminazių) aktyvumas kraujo serume,
- tulžies akmenligė,
- nestiprus dilgsėjimas (niežėjimas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Kolbam

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atidarius suvartoti per 3 mėnesius.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitineis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kolbam sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra cholio rūgštis.
Kolbam 50 mg: kiekvienoje kapsulėje yra 50 mg cholio rūgšties.
Kolbam 250 mg: kiekvienoje kapsulėje yra 250 mg cholio rūgšties.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - **Kapsulės turinys:** silicifikuota mikrokristalinė celiuliozė, magnio stearatas.
 - **Kapsulės apvalkalas:** želatina, titano dioksidas (E171).

Kolbam 50 mg sudėtyje taip pat yra raudonojo geležies oksido (E1720).

Spaustuviniai dažai

- Šelakas (E 904)
- Propilenglikolis (E1520)
- Koncentruotas amoniako tirpalas (E527)
- Kalio hidroksidas (E525)
- Juodasis geležies oksidas (E172)

Kolbam išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kolbam tiekiamas kietųjų kapsulių forma. Kiekvienoje kapsulėje yra baltų miltelių. 50 mg kapsulės yra oranžinės (su juodais įspaudais „ASK001“ ir „50mg“). 250 mg kapsulės yra baltos (su juodais įspaudais „ASK002“ ir „250mg“).

Vienoje pakuotėje yra 90 kapsulių.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

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

Gamintojas

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Prancūzija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM-mm-DD.

Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo ir etinių priežasčių gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Jame taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.