

**I PIELIKUMS**

**ZĀLU APRAKSTS**

*Zāles vairs nav reģistrētas*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kolbam 50 mg cietās kapsulas

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 50 mg holskābes (*cholic acid*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

50 mg kapsula: 2. izmēra kapsula ar oranži sarkanu vāciņu (uzdruka melnā krāsā "ASK001") un korpusu (uzdruka melnā krāsā "50mg"). Kapsulās ir balts pulveris.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

*Kolbam* indicēts iedzimtu primārās žultsskābes sintēzes kļūdu, kas radušās sterola 27 - hidroksilāzes (kas izpaužas kā cerebrotendinoza ksantomatoze, CTX) deficīta, 2- (vai  $\alpha$ -) metilacil-CoA racemāzes (AMACR) deficīta vai holesterola 7 $\alpha$ -hidroksilāzes (CYP7A1) deficīta dēļ, ārstēšanai zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem no viena mēneša līdz 18 gadu vecumam un pieaugušajiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem, tostarp pediatriem, kuriem ir pieredze īpašu trūkumu ārstēšanā.

#### Devas

Ieteicamā holskābes deva iedzimtu primārās žultsskābes sintēzes kļūdu ārstēšanai gan pieaugušajiem, gan pediatrikajiem pacientiem ir 10-15 mg/kg dienā vai nu kā viena dienas deva, vai sadalīta devās. Deva pēc tam jāpielāgo, lai panāktu vēlamo iedarbību, taču tā nedrīkst pārsniegt augstāko-15 mg/kg/dienā.

Ja aprēķinātā deva nedalās ar 50, jāizvēlas tuvākā deva, kas nepārsniedz augstāko devu 15 mg/kg/dienā, ar nosacījumu, ka tā ir pietiekama, lai mazinātu žultsskābes līmeni urīnā. Ja nē, jāizvēlas nākamā augstākā deva.

Pacientu novērošana sākotnēji jāveic reizi 3 mēnešos pirmā gada laikā, reizi 6 mēnešos turpmāko trīs gadu laikā un pēc tam reizi gadā. Ja pastāvīgi nav terapeitiskas atbildes reakcijas pret holskābes monoterapiju, jāapsver citas ārstēšanas iespējas, skatīt 4.4. apakšpunktu.

Terapijas uzsākšanas un devas pielāgošanas laikā intensīvi jākontrolē žultsskābes līmenis serumā un urīnā, izmantojot piemērotas analītiskās metodes. Jānosaka koncentrācija patoloģiskiem žultsskābes metabolītiem, kas izveidojušies. Jāizvēlas mazākā holskābes deva, kas efektīvi mazina žultsskābes metabolītu līmeni pēc iespējas tuvāk nullei.

Sākot ārstēšanu ar *Kolbam*, pacienti, kuri iepriekš ārstēti ar citiem žultsskābju vai citiem holskābes preparātiem, rūpīgi jāuzrauga tādā pašā veidā. Deva atbilstoši jāpielāgo iepriekš aprakstītā veidā.

Jāuzrauga arī aknu rādītāji. Vienlaicīga gamma glutamiltransferāzes (gamma GT), alanīna aminotransferāzes (ALAT) un/vai žultsskābju koncentrācijas serumā palielināšanās virs normālā līmeņa var liecināt par pārdozēšanu. Sākot ārstēšanu ar holskābi, novērota īslaicīga transamināžu līmeņa paaugstināšanās, bet tā neliecina, ka būtu nepieciešams samazināt devu, ja gamma GT līmenis nav palielināts un ja žultsskābes līmenis serumā samazinās vai ir normas robežās.

Pēc sākotnējā perioda žultsskābju līmenis serumā un/vai urīnā (izmantojot piemērotas analītiskās metodes) un aknu rādītāji jānosaka vismaz reizi gadā, un deva atbilstoši jāpielāgo. Papildu vai biežāki izmeklējumi jāveic, lai uzraudzītu terapiju ātras augšanas, vienlaikus slimības un grūtniecības laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Pārmantota hipertrigliceridēmija*

Paredzams, ka pacientiem ar pirmsreizēji diagnosticētu vai pārmantotu hipertrigliceridēmiju ģimenes anamnēzē holskābe zarnās uzsūksies nepietiekami. Holskābes devas pacientiem ar pārmantotu hipertrigliceridēmiju būs jānosaka un jāpielāgo aprakstītā veidā, bet var būt nepieciešama lielāka deva, lai apslāpētu urīna žultsskābes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### *Pediātriskā populācija*

Holskābes drošums un iedarbība jaundzimušajiem, kas jaunāki par vienu mēnesi, nav noteikta. Dati nav pieejami.

##### *Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)*

Holskābes drošums un iedarbība gados vecākiem cilvēkiem nav noteikta. Dati nav pieejami.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Dati par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pieejami. Taču šie pacienti rūpīgi jāuzrauga, un holskābes deva jāpielāgo individuāli.

##### *Aknu darbības traucējumi*

Lielākajai daļai pacientu ar iedzimtu žultsskābes vielmaiņas kļūdu būs zināmas pakāpes aknu darbības traucējumi diagnozes noteikšanas brīdī; lielākajai daļai pacientu aknu darbības traucējumi samazinājās vai izzuda, veicot ārstēšanu. Holskābes deva jāpielāgo individuāli.

Nav datu par ārstēšanu ar holskābi tiem pacientiem ar iedzimtu žultsskābes vielmaiņas kļūdu, kuriem aknu darbības traucējumiem ir cits cēlonis, nevis primārā saslīmšana. Tā kā nav klīniskās pieredzes par šādiem pacientiem, ieteikumus par devām nav iespējams sniegt. Pacienti ar aknu darbības traucējumiem, kas nav saistīti ar primāro saslīmšanu, kas tiek ārstēti ar holskābi, rūpīgi jāuzrauga.

#### Lietošanas veids

Holskābi ieteicams lietot kopā ar uzturu (skatīt 4.5. apakšpunktu) vienā un tai pašā laikā katru dienu, no rīta un/vai vakarā. Kapsulas jānorij nesasmalcinātā veidā, uzdzerot ūdeni.

Zīdaiņiem un bērniem, kapsulas var atvērt un saturu pievienot zīdaiņu barībai vai sulai. Sīkāku informāciju skatīt 6.6. apakšpunktā.

### 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Fenobarbitāla un holskābes vienlaikus lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārstēšana ar holskābi jāpārtrauc, ja patoloģiska hepatocelulārā funkcija, nosakot pēc protrombīna laika, 3 mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas ar holskābi neuzlabojas. Jānovēro vienlaikus kopējā žultsskābju daudzuma samazināšanās urīnā.

Ārstēšana jāpārtrauc agrāk, ja ir skaidras norādes par smagu aknu mazspēju.

#### Pārmantota hipertrigliceridēmija

Pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu pārmantotu hipertrigliceridēmiju vai ar šo traucējumu ģimenes anamnēzē holskābe no zarnām var uzsūkties nepietiekami. Holskābes deva pacientiem ar pārmantotu hipertrigliceridēmiju jānosaka un jāpielāgo aprakstītajā veidā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti pētījumi par holskābes un vienlaikus lietotu zāļu vai uztura mijiedarbību.

Ir pierādīts, ka fenobarbitāls paaugstina holskābes uzkrāšanos un apriti, un tāpēc tas pacientiem darbojas pretēji vēlamajai holskābes iedarbībai. Tāpēc fenobarbitāla lietošana pacientiem, kurus ārstē ar holskābi, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāļu mijiedarbība ar holskābi galvenokārt attiecas uz zālēm, kas var nomākt žultsskābju cirkulēšanu aknās, piemēram, sekvestrantiem holestiramīnu, kolestipolu vai kolesevelāmu. Antacīdi uz alumīnija bāzes saista žultsskābes *in vitro*, un paredzams, ka tie varētu mazināt holskābes līmeni tādā pat veidā kā žultsskābes sekvestranti. Ja nepieciešams lietot preparātus, kas satur kādu no šīm vielām, tie jālieto vismaz 5 stundas pirms vai pēc holskābes.

Ciklosporīns maina holskābes farmakokinētiku, nomācot žultsskābju saistīšanos aknās un hepatobiliāru sekrēciju, kā arī tās farmakodinamiku, nomācot holesterīna 7 $\alpha$  hidroksilāzi. Jāizvairās no vienlaikus lietošanas. Ja ciklosporīna lietošanu uzskata par nepieciešamu, rūpīgi jāuzrauga žultsskābes līmenis serumā un urīnā un atbilstoši jāpielāgo holskābes deva.

Estrogēni, orālie kontracepcijas līdzekļi un klofibrāts (un, iespējams, citas lipīdu līmeni pazeminošas vielas) paaugstina aknu holesterola sekrēciju un veicina holesterola žultsakmeņu veidošanos, un līdz ar to var kavēt holskābes iedarbību. Visas zāles, kas saistītas ar zāļu izraisītu holestāzi, nomācot transportvielas, iespējams, var samazināt ārstēšanas ar holskābi iedarbību, ja tiek lietotas vienlaikus. Tādos gadījumos rūpīgi jāseko holskābes līmenim serumā/ žultī un attiecīgi jāpielāgo deva.

Uztura ietekme uz holskābes biopieejamību nav pētīta. Ir teorētiska iespējamība, ka lietošana vienlaikus ar uzturu var palielināt holskābes biopieejamību un uzlabot panesamību. Holskābi ieteicams uzņemt ar uzturu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

#### Grūtniecība

Pieejams maz datu par drošumu, lietojot holskābi grūtniecēm. Ir ziņots par normāliem grūtniecības iznākumiem sievietēm, kas lieto holskābi.

Ierobežotie dati no pētījumiem ar dzīvniekiem nenorāda uz tiešu toksisku ietekmi uz reproduktīvo funkciju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Holskābes lietošanu grūtniecības laikā var apsvērt, ja ārsts uzskata, ka ieguvumi pacientam pārsniedz iespējamo risku.

### Barošana ar krūti

Ir nepietiekama informācija par holskābes un tās metabolītu izdalīšanos mātes pienā. Pieejamie dati par dzīvniekiem liecina par holskābes izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Lietojot terapeitiskās devās, nav gaidāma ietekme uz jaundzimušajiem zīdaiņiem, kurus baro ar krūti, jo holskābes sistēmiskā iedarbība uz māti, kas baro ar krūti, ir nenozīmīga (skatīt 5.2. apakšpunktu). Holskābi var lietot barošanas ar krūti laikā, ja ārsts uzskata, ka ieguvumi pacientam pārsniedz iespējamo risku.

### Fertilitāte

Nav datu par holskābes ietekmi uz auglību. Lietojot terapeitiskās devās, ietekme uz fertilitāti nav gaidāma.

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Holskābe neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus vai ietekmē to nedaudz.

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

### Drošuma profila kopsavilkums

Nevēlamās blakusparādības pacientiem (gan pieaugušajiem, gan bērniem), kas saņem holskābi, parasti ir vieglas līdz vidēji smagas; galvenās novērotās reakcijas ir norādītas turpmākajā tabulā. Šīs reakcijas bija pārejošas un parasti netraucēja terapijai.

### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem, nevēlamās blakusparādības pacientiem (gan pieaugušajiem, gan bērniem), kas saņem holskābi, parasti ir vieglas līdz vidēji smagas un ir norādītas turpmākajā tabulā.

Nevēlamās blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmai, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Blakusparādības, par kurām ziņots literatūrā un kuru sastopamības biežums nav zināms, ir norādītas turpmākajā tabulā.

| MedDRA klasifikācija                                       | Sistēmu orgānu | Vēlamais termins  | Biežums                                   |
|--|----------------|---|---|
|  |                |   |   |
| <i>Nervu sistēmas traucējumi</i>                           |                | Viegla perifēriskā neiropātija  | Bieži                                     |
| <i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>                       |                | Caureja<br>Viegls nelabums<br>Viegls reflukss<br>Vidēja caureja<br>Refluksa ezofagīts | Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži |
|  |                |   |   |
| <i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>       |                | Dzelte<br>Paaugstināts transamināzes līmenis serumā<br>Žultsakmeņi                    | Bieži<br>Nav zināmi<br>Nav zināmi         |
| <i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>                       |                | Ādas bojājumi<br>Nieveze  | Bieži<br>Nav zināmi                       |
| <i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i> |                | Savārgums   | Bieži                                     |

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots literatūrā, ir nieze un paaugstināta transamināzes koncentrācija serumā vienam vai diviem bērniem, kas ārstēti ar augstu holskābes devu; taču šīs nevēlamās blakusparādības izzuda, samazinot devu. Zināms, ka, lietojot pārāk augstu holskābes devu, bijuši caurejas gadījumi.

Ziņots par žultsakmeņu veidošanos pēc ilgstošas ārstēšanas.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Ziņots par simptomātisku pārdozēšanu (vai paaugstinātas devas noteikšanu) tostarp par nejaušu pārdozēšanu. Klīniskās pazīmes bija tikai nieze un caureja. Laboratoriskās analizēs konstatēja gamma glutamiltransferāzes (gamma GT), transamināžu un žultsskābes koncentrācijas palielināšanos serumā. Samazinot devu, klīniskās pazīmes izzuda un patoloģiskie laboratoriskie parametri normalizējās.

Ja notikusi pārdozēšana, pacients jānovēro un jāpielieto simptomātiska ārstēšana.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: žultsceļu un aknu slimību ārstēšanas līdzekļi, žultsskābes preparāti; ATĶ kods: A05AA03

#### Darbības mehānisms

Pēc holskābes lietošanas notiek žultsskābes sintēzes samazināšana, un patoloģiskais žultsskābju līmenis būtiski samazinās vai pat izzūd vispār. Vienlaicīgi ar netipisko žultsskābes metabolītu izzušanu pastāvīgi pazeminās un normalizējas aknu enzīmu līmenis serumā. Holskābes terapija veicina žults plūsmu un sekrēciju, kavē hepatoksisko un holestātisko žultsskābes prekursoru veidošanos un uzkrāšanos, un atvieglo tauku absorbciju bez toksiskām blakusparādībām, lietojot terapeitiskās devās.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Iedzimtas primārās žultsskābes sintēzes kļūdas saistītas ar iedzimtiem primāro enzīmu, kas atbildīgi par galveno holskābes un henodeoksiholskābes sintēzes reakciju katalīzi, traucējumiem. Literatūrā aprakstīti vairāki enzīmu defekti. Daži primārie defekti ietver, bet neaprobežojas ar:

- Sterola 27-hidroksilāzes deficītu (kas izpaužas kā CTX)
- AMACR deficītu
- CYP7A1 deficītu

Ārstēšana ar eksogēnu holskābi ir paredzēta, lai aizvietotu fizioloģisko žultsskābi iedzimtas žultsskābes sintēzes kļūdu gadījumos. Holskābe ir galvenā primārā žultsskābe cilvēka organismā, un no tās atkarīgas būtiskas fizioloģiskās funkcijas. Trūkstošās holskābes aizvietošanas mērķis ir atjaunot šīs žultsskābes galvenās funkcijas, kas ir lipīdu transportēšana jauktu micelļu formā, lipāzes un tauku gremošana un absorbēšana, taukos šķīstošu vitamīnu absorbēšana, kā arī žults plūsmas veicināšana, tādējādi novēršot holestāzi.

Holskābes farmakodinamiskā darbība ir nomākt toksisko daļējas žultsskābes biosintēzes produktu sintēzi, ko izraisa normāla žultsskābes sintēzes ceļa bloķēšana. Holskābe samazina žultsskābes

biosintēzi, aktivizējot farnesoid X receptoru, kas apspiež CYP7A1 gēna kodēta holesterola 7 $\alpha$ -hidroksilāzes transkripciju, kas ir žultsskābes sintēzes proporciju ierobežojošs enzīms. Katrā primārās žultsskābes deficīta gadījumā enzīmu deficīta biosintēzes ceļā dēļ primāro žultsskābju deficīts izraisa holestāzi un neregulētu toksisku žultsskābes prekursoru uzkrāšanos. Holskābes terapijas loģiskais pamatojums ir žults plūsmas un tauku absorbcijas uzlabošana un fizioloģiskās žultsskābes sintēzes atgriezeniskās nomācšanas atjaunošana, pazeminot toksisko žultsskābes prekursoru veidošanos.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Pētījums CAC-91-10-10 (Aknu saslimšanas patoģenēzes izpēte pacientiem ar iedzimtām žultsskābes vielmaiņas kļūdām) tika veikts no 1992. līdz 2009. gadam, lai novērtētu holskābes terapeitisko iedarbību un drošumu, ārstējot pacientus ar iedzimtām žultsskābes vielmaiņas kļūdām. Pētījums bija atklāts, ar vienu pacientu grupu, nerandomizēts. Klīniskajā pētījumā piedalījās 85 pacienti. No šiem 85 pacientiem 52 bija primārās žultsskābes sintēzes traucējumi, ietverot šeit norādītos 3 atsevišķos enzīmus:

- Sterola 27-hidroksilāzes deficīts (kas izpaužas kā CTX; n=5)
- AMACR deficīts (n=1)
- CYP7A1 deficīts (n=1)

Holskābes terapiju saņēma pavisam 79 pacienti, no kuriem 49 bija primārs enzīma defekts.

- Pētījums CAC-002-01, (atklāts - , viena centra, nerandomizēts, turpinājuma pētījums par holskābes kapsulām pacientiem ar iedzimtām žultsskābes sintēzes kļūdām) bija pētījuma CAC-91-10-10 turpinājums un tika uzsākts 2010. gada 1. janvārī. Pētījums tika pabeigts 2016. gada 31. jūlijā. Tas tika organizēts kā atklāts, vienas pacientu grupas, nerandomizēts pētījums un aptvēra prasībām atbilstošus pacientus, kas iepriekš bija saņēmuši holskābi CAC-91-10-10 un CAC-001-01 ietvaros, un pacientus, kam no jauna noteikta šī diagnoze. Tika vērtēta holskābes terapijas iedarbība un drošums pacientiem ar iedzimtām žultsskābes vielmaiņas kļūdām. Klīniskajā pētījumā piedalījās 53 pacienti, kas saņēma vismaz vienu holskābes devu; 22 (42%) līdz šim nebija saņēmuši terapiju, t.i., pētījuma CAC-002-01 laikā saņēma pirmo holskābes devu. No šiem 53 pacientiem, kas saņēma terapiju, 41 (77%) bija primārās žultsskābes sintēzes traucējumi, ietverot sterola 27-hidroksilāzes deficītu (kas izpaužas kā CTX; n=8) un AMACR deficītu (n=1).

Visos pētījumos tika lietota deva 10-15 mg/kg/dienā.

Iedarbība tika pierādīta divos veidos:

- (a) ārstēšana ar holskābi nodrošina aknu funkcijas uzlabošanu, ko pierāda labāki aknu funkcijas pārbaužu rādītāji,
- (b) ātro atomu bombardēšanas masspektrometrijas (FAB-Ms) dati pierādīja iedarbību, parādot, ka, pateicoties holskābes terapijai, tika nomākts patoloģiskais žultsskābes līmenis urīnā, kas sākotnēji kalpoja kā pamats diagnozes noteikšanai.

No visiem pacientiem, kas saņēma ārstēšanu pētījumā CAC-91-10-10, 49 pacientiem bija atsevišķa enzīma defekts. Šajā pacientu grupā aptuveni vienai ceturtajai daļai diagnoze bija noteikta ilgākais pirms 6 mēnešiem vai vēlāk, un aptuveni vienai trešdaļai diagnoze bija noteikta pirms 7 līdz 36 mēnešiem. Šajā apakšgrupā pacientiem bija uzsākta ārstēšana vidēji pirms 3 gadiem, īsākais un garākais ārstēšanas termiņš bija 0 un 14 gadi.

Pētījumā CAC-002-01 pacientu vidējais vecums sākotnēji bija 9,0 gadi, un vecuma amplitūda bija no 0,1 līdz 35,6 gadiem. Pacientiem ar šo diagnozi bieži ir būtiskas blakusslimības, tostarp CNS bojājumi, kas netiek ārstēti, risinot žultsskābes defektu problēmas.

No 49 pacientiem ar atsevišķa enzīma defektu, kuri saņēma ārstēšanu pētījuma CAC-91-10-10 ietvaros un tika iekļauti drošuma analīzē, 42 tika veikta vismaz viena žultsskābes urīnā analīze, aknu funkcijas testi, auguma un svara mērījumi pirms un viena pēc terapijas, un tie tika iekļauti primārās iedarbības analīzē.

No 52 iepriekš aprakstītajiem pacientiem, kas piedalījās pētījumā CAC-91-10-10 17 gadus ilgajā pētījuma laikposmā, 6 nomira, 3 nebija pierādījumu par terapiju, 4 dalību pētījumā pārtrauca, 10 tika pazaudēti turpmākajās analīzes, un attiecībā uz 1 bija nesekmīga datu saņemšana.

No 41 iepriekš aprakstītā pacienta, kas saņēma ārstēšanu pētījuma CAC-002-01 ietvaros, 13 pacienti dalību pārtrauca: 8 sakarā ar nevēlamām notikumiem, 1 iedarbības trūkuma/zuduma dēļ, 1 tika zaudēts laikā līdz turpmākajām pārbaudēm, un 3 atsauca piekrišanu.

Pētījumā CAC-91-10-10 iedarbības analīzē tika konstatēts, ka ārstēšana ar holskābi būtiski uzlaboja (t.i., samazināja) žultsskābes izdalīšanos urīnā pacientiem ar atsevišķu enzīmu defektiem. Vispārēji uzlabojumi attiecībā uz patoloģisku žultsskābes urīnā līmeni tika konstatēti arī atsevišķās defekta grupās. Pacientiem ar CTX (n=3), žultsskābes izdalīšanās urīnā sākotnēji bija normāla 1 pacientam, paaugstināta 2 pacientiem, paaugstināta visiem pacientiem sliktākajā pēcterapijas analīzē un normāla labākajā pēc sākotnējā stāvokļa novērtējumā visiem 3 pacientiem. Transamināžu līmenis serumā sākotnēji bija zemāks par normas augšējo robežu (NAR) 1 pacientam, paaugstināts ( $\geq 2$  reizes lielāks par NAR) 2 pacientiem, paaugstināts 2 pacientiem sliktākajā pēc sākotnējā stāvokļa analīzē, bet zemāks par NAR visiem 3 pacientiem labākajā pēcterapijas analīzē.

Iedarbības analīze arī pierādīja, ka ārstēšana ar holskābi būtiski uzlaboja ALAT un ASAT rādītāju pacientiem, kas stratificēti atbilstoši atsevišķu enzīmu defektiem. Attiecībā uz primāro diagnozi, izmaiņas ALAT un ASAT rādītāju uzlabošanās virzienā tika konstatētas atsevišķās defekta grupās.

Kopumā pētījumā CAC-002-01 pacientiem ar viena enzīma defektiem žultsskābes izdalīšanās urīnā un transamināžu līmenis serumā nozīmīgi nemainījās no sākotnējās vērtības līdz sliktākajai pēc sākotnējā stāvokļa vērtībai. Statistiski nozīmīgas izmaiņas tika novērotas no sākotnējās analīzes līdz labākajai pēc sākotnējā stāvokļa žultsskābes izdalīšanās urīnā analīzei, ievērojami samazinoties izteiktām, nozīmīgām un nelielām novirzēm, kā arī palielinoties normālajiem spektriem. Statistiski nozīmīgi uzlabojumi tika novēroti arī no sākotnējās seruma transamināžu analīzes līdz labākajai pēc sākotnējā stāvokļa analīzei. Augums un svars uzrādīja līdzīgus uzlabojumus. No sākotnējā stāvokļa līdz sliktākajai pēc sākotnējā stāvokļa rādītāju analīzei vidējais kopējais bilirubīna rādītāji saglabājās stabili un samazinājās no sākotnējās analīzes līdz labākajai pēc sākotnējā stāvokļa analīzei.

Starp apakšgrupu pacientiem ar CTX (n=8), 3 pārgāja no CAC-91-10-10 un pētījuma sākumā tika ārstēti ar holskābi. Pārējie 5 pacienti līdz šim nebija saņēmuši terapiju. Žultsskābes izdalīšanās urīnā bija normas robežās visiem pacientiem (100%) sākotnēji un sliktākajā pēc sākotnējā stāvokļa novērtējumā, un lielākajai daļai pacientu (88%) labākajā pēc sākotnējā stāvokļa novērtējumā; 1 pacientam (12%) bija novērojams neliels žultsskābes izdalīšanās urīnā pieaugums labākajā pēc sākotnējā stāvokļa novērtējumā. Transamināžu līmenis serumā bija zemāks par NAR lielākajai daļai pacientu (71-100%) sākotnēji, lielākajai daļai pacientu (86%) sliktākajā pēc sākotnējā stāvokļa novērtējumā un visiem pacientiem (100%) labākajā pēc sākotnējā stāvokļa novērtējumā.

#### Pediatriskā populācija

Klīniskā pieredze, kas aprakstīta literatūrā, iegūta pacientu populācijā ar primāriem žultsskābes sintēzes traucējumiem, kas ietver zīdaiņus no viena mēneša vecuma, bērnus un pusaudžus.

#### Cita informācija

Šīs zāles reģistrētas "izņēmuma kārtā". Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu un ētisku apsvērumu dēļ nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Žultsskābju, piemēram, holskābes, izplatīšanās un farmakoloģiskā iedarbība attiecas galvenokārt uz cirkulāciju zarnās un aknās, kas ietver zarnas, portālo vēnu, aknas un žultsceļus.



Lietojot orāli, holskābe tiek absorbēta pasīvas difūzijas veidā visā kuņģa-zarnu trakta garumā. Pēc absorbēšanas eksogēnā holskābe nokļūst organisma žultsskābes krājumos un piedalās vairākos enterohepatiskās cirkulācijas ciklos. Holskābe nonāk aknās ar portālajām asinīm, kur tā viegli saistās ar albumīnu. Aknās holskābe tiek ekstrahēta no portālajām asinīm, pateicoties vairāku mehānismu darbībai, tostarp pasīvajai difūzijas un transportvielām. Aknās holskābe tiek amidēta sugai specifiskās proporcijās, ar glicīnu un/vai taurīnu, hidrofiliskākā, konjugētā formā. Konjugētā holskābe izdalās žultī un nonāk tievajā zarnā, kur kopā ar citiem žults komponentiem tā izpilda savu galveno gremošanas funkciju. Konjugētā holskābe tiek absorbēta likajā zarnā ar transportvielām, nodota atpakaļ uz aknām un nonāk jaunā enterohepatiskās cirkulācijas ciklā.

Konjugētā holskābe, kas netiek absorbēta likajā zarnā, nonāk apakšējā zarnā, kur uz to iedarbojas bakteriālā vielmaiņa, pamatā dekonjugācija un 7-dehidroksilācija. Dekonjugētā holskābe un deoksiholskābe, kas ir 7-dehidroksilācijas produkts, tika pasīvi absorbēta zemākajā zarnā un nogādāta atpakaļ uz aknām ar portālajām asinīm, kur notiek rekonjugācija. Tādā veidā lielākā daļa žultsskābes krājumu tiek iekonservēti un ēšanas laikā veic vairākus cirkulācijas ciklus. Visa holskābe, kas netiek absorbēta, tiek izvadīta ar fēcēm vai nu neizmainītā formā, vai pēc dehidroksilācijas bakteriālās vielmaiņas rezultātā.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nav veikti īpaši preklīniskie drošuma pētījumi, taču, pamatojoties uz farmakoloģiskās drošības pētījumiem, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti, dati literatūrā neļauj pieņemt risku cilvēkam.

Ir ierobežots skaits pētījumu, kuros pierādīts, ka holskābi, kas tika lietota orāli 26 nedēļas, lietojot devās, kas būtiski pārsniedz terapeitisko devu. Labi panesa dzīvnieki bez neviena nāves gadījuma, bez ietekmes uz ķermeņa svaru vai uzturvielu patēriņu, un bez būtisku makroskopisku vai mikroskopisku izmaiņu konstatēšanas aknās. Atkārtotu devu pētījumos bieži novērotas holskābes blakusparādības bija samazināta ķermeņa masa, caureja un aknu bojājums ar paaugstinātu transamināžu līmeni, taču uzskata, ka tās saistītas ar žultsskābes vielmaiņas farmakoloģisko ietekmi. Atkārtotu devu pētījumos, kuros holskābi lietoja vienlaikus ar holesterīnu, novēroja palielinātu aknu masu un žultsakmeņus.

Nedaudz paaugstināts asinsspiediens tika konstatēts žurkām pēc 30 dienu holskābes lietošanas, aptuveni četras reizes pārsniedzot terapeitisko devu, ar paaugstinātu vazokonstriktoru reakciju uz noradrenālīnu, kopā ar paaugstinātu aldosterona un kortikosterona līmeni, taču netika novērotas nevēlamas klīniskās izpausmes.

Holskābe nav mutagēna, taču lietojot holskābi vienlaikus ar zināmiem kancerogēniem, ir konstatēta pastiprināta audzēju veidošanās, salīdzinot ar zināmā kancerogēna viena paša iedarbību. Tāpēc holskābe klasificēta kā audzēju veidošanos veicinoša, izraisot zarnu trakta epitēlija hiperproliferāciju sekundāro žultsskābju klātbūtnē.

Lietojot vienu holskābes devu intravenozi grūsnām aitām vēlīnā gestācijas periodā, tika konstatēta holskābes sistēmiska iedarbība uz augli, neietekmējot ne māti, ne augli nekādā citā veidā, izņemot priekšlaicīgu dzemdību skaita palielināšanos. Datu par dzīvniekiem nozīmīgums attiecībā uz holskābes terapijas drošumu ir neskaidrs zināmas augstas žultsskābes homeostāzes variabilitātes dažādiem dzīvniekiem dēļ. Žults alkoholu un žults skābju strukturālās atšķirības starp dažādām dzīvnieku sugām ir ievērojamas.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

#### Kapsulas saturs

silicizēta mikrokristāliskā celuloze  
magnija stearāts

#### 50mg kapsulas apvalks

želatīns  
titāna dioksīds (E171)  
sarkanais dzelzs oksīds (E172)

#### Apdrukas tinte

Šellaka (E904)  
Propilēnglikols (E1520)  
Koncentrēts amonjaka šķīdums (E527)  
Kālija hidroksīds (E525)  
Melnais dzelzs oksīds (E172)

### 6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc pudeles atvēršanas zāles jāizlieto 3 mēnešu laikā.

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Balta 185 ml ABPE pudele, kas hermētiski noslēgta ar 38 mm baltu, bērniem neatveramu vāku, kas sastāv no ABPE uzskrūvējama vāciņa ar vītņi un termiski uzklātas blīvējuma (kartona, vaska un alumīnija folija) odeses.

Iepakojuma lielums: 90 kapsulas

### 6.6. Īpaši nosacījumi atkritumu likvidēšanai

#### Lietošana pediatrikajā populācijā

Zīdaiņiem un bērniem, kuri nevar norīt kapsulas, kapsulas var uzmanīgi atvērt un saturu pievienot uzturam. Maziem zīdaiņiem saturu var pievienot zīdaiņu barībai, mātes pienam vai augļu biezenim, un zīdaiņiem un bērniem, kas jaunāki par 6 gadiem, pievienot mīkstiem uzturproduktiem, piemēram, kartupeļu biezenim vai ābolu biezenim. Sagatavotais maisījums jāizlieto tūlīt pēc sagatavošanas. Kapsulas satura sajaukšana apslēpj nepatīkamo garšu, ko rada kapsulu atvēršana, taču nav pieejami dati par saderību un garšīgumu. Pienā un pārtikā kapsulas saturs saglabājas smalku granulu formā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

**8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/13/895/001

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS**

20. novembris 2015

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

<{GGGG. DD. mēnesis}>

Sīkāku informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kolbam 250 mg cietās kapsulas.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 250 mg holskābes (*cholic acid*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

250 mg kapsula: 0. izmēra kapsula ar baltu vāciņu (uzdruka melnā krāsā "ASK002") un baltu korpusu (uzdruka melnā krāsā "250mg"). Kapsulās ir balts pulveris.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

*Kolbam* indicēts iedzimtu primārās žultsskābes sintēzes kļūdu „, kas radušās sterola 27 - hidroksilāzes (kas izpaužas kā cerebrotendinoza ksantomatoze, CTX) deficīta, 2- (vai  $\alpha$ -) metilacil-CoA racemāzes (AMACR) deficīta vai holesterola 7 $\alpha$ -hidroksilāzes (CYP7A1) deficīta dēļ, ārstēšanai zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem no viena mēneša līdz 18 gadu vecumam un pieaugušajiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem, tostarp pediatriem, kuriem ir pieredze īpašu trūkumu ārstēšanā.

#### Devas

Ieteicamā holskābes deva iedzimtu primārās žultsskābes sintēzes kļūdu ārstēšanai gan pieaugušajiem, gan pediatriskajiem pacientiem ir 10-15 mg/kg dienā vai nu kā viena dienas deva, vai sadalīta devās. Deva pēc tam jāpielāgo, lai panāktu vēlamo iedarbību, taču tā nedrīkst pārsniegt augstāko-15 mg/kg/dienā.

Ja aprēķinātā deva nedalās ar 50, jāizvēlas tuvākā deva, kas nepārsniedz augstāko devu 15 mg/kg/dienā, ar nosacījumu, ka tā ir pietiekama, lai mazinātu žultsskābes līmeni urīnā. Ja nē, jāizvēlas nākamā augstākā deva.

Pacientu novērošana sākotnēji jāveic reizi 3 mēnešos pirmā gada laikā, reizi 6 mēnešos turpmāko trīs gadu laikā un pēc tam reizi gadā. Ja pastāvīgi nav terapeitiskas atbildes reakcijas pret holskābes monoterapiju, jāapsver citas ārstēšanas iespējas, skatīt 4.4. apakšpunktu.

Terapijas uzsākšanas un devas pielāgošanas laikā intensīvi jākontrolē žultsskābes līmenis serumā un urīnā, izmantojot piemērotas analītiskās metodes. Jānosaka koncentrācija patoloģiskiem žultsskābes metabolītiem, kas izveidojušies. Jāizvēlas mazākā holskābes deva, kas efektīvi mazina žultsskābes metabolītu līmeni pēc iespējas tuvāk nullei.

Sākot ārstēšanu ar *Kolbam*, pacienti, kuri iepriekš ārstēti ar citiem žultsskābju vai citiem holskābes preparātiem, rūpīgi jāuzrauga tādā pašā veidā. Deva atbilstoši jāpielāgo iepriekš aprakstītā veidā.

Jāuzrauga arī aknu rādītāji. Vienlaicīga gamma glutamiltransferāzes (gamma GT), alanīna aminotransferāzes (ALAT) un/vai žultsskābju koncentrācijas serumā palielināšanās virs normālā līmeņa var liecināt par pārdozēšanu. Sākot ārstēšanu ar holskābi, novērota īslaicīga transamināžu līmeņa paaugstināšanās, bet tā neliecina, ka būtu nepieciešams samazināt devu, ja gamma GT līmenis nav palielināts un ja žultsskābes līmenis serumā samazinās vai ir normas robežās.

Pēc sākotnējā perioda žultsskābju līmenis serumā un/vai urīnā (izmantojot piemērotas analītiskās metodes) un aknu rādītāji jānosaka vismaz reizi gadā, un deva atbilstoši jāpielāgo. Papildu vai biežāki izmeklējumi jāveic, lai uzraudzītu terapiju ātras augšanas, vienlaikus slimības un grūtniecības laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Pārmantota hipertrigliceridēmija*

Paredzams, ka pacientiem ar pirmsreizēji diagnosticētu vai pārmantotu hipertrigliceridēmiju ģimenes anamnēzē holskābe zarnās uzsūksies nepietiekami. Holskābes devas pacientiem ar pārmantotu hipertrigliceridēmiju būs jānosaka un jāpielāgo aprakstītā veidā, bet var būt nepieciešama lielāka deva, lai apslāpētu urīna žultsskābes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### *Pediātriskā populācija*

Holskābes drošums un iedarbība jaundzimušajiem, kas jaunāki par vienu mēnesi, nav noteikta. Dati nav pieejami.

##### *Gados vecāki cilvēki (vecāki par 65 gadiem)*

Holskābes drošums un iedarbība gados vecākiem cilvēkiem nav noteikta. Dati nav pieejami.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Dati par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pieejami. Taču šie pacienti rūpīgi jāuzrauga, un holskābes deva jāpielāgo individuāli.

##### *Aknu darbības traucējumi*

Lielākajai daļai pacientu ar iedzimtu žultsskābes vielmaiņas kļūdu būs zināmas pakāpes aknu darbības traucējumi diagnozes noteikšanas brīdī; lielākajai daļai pacientu aknu darbības traucējumi samazinājās vai izzuda, veicot ārstēšanu. Holskābes deva jāpielāgo individuāli.

Nav datu par ārstēšanu ar holskābi tiem pacientiem ar iedzimtu žultsskābes vielmaiņas kļūdu, kuriem aknu darbības traucējumiem ir cits cēlonis, nevis primārā saslīmšana. Tā kā nav klīniskās pieredzes par šādiem pacientiem, ieteikumus par devām nav iespējams sniegt. Pacienti ar aknu darbības traucējumiem, kas nav saistīti ar primāro saslīmšanu, kas tiek ārstēti ar holskābi, rūpīgi jāuzrauga.

#### Lietošanas veids

Holskābi ieteicams lietot kopā ar uzturu (skatīt 4.5. apakšpunktu) vienā un tai pašā laikā katru dienu, no rīta un/vai vakarā. Kapsulas jānorij nesasmalcinātā veidā, uzdzerot ūdeni.

Zīdaiņiem un bērniem, kapsulas var atvērt un saturu pievienot zīdaiņu barībai vai sulai. Sīkāku informāciju skatīt 6.6. apakšpunktā.

### 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Fenobarbitāla un holskābes vienlaikus lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārstēšana ar holskābi jāpārtrauc, ja patoloģiska hepatocelulārā funkcija, nosakot pēc protrombīna laika, 3 mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas ar holskābi neuzlabojas. Jānovēro vienlaikus kopējā žultsskābju daudzuma samazināšanās urīnā.

Ārstēšana jāpārtrauc agrāk, ja ir skaidras norādes par smagu aknu mazspēju.

#### Pārmantota hipertrigliceridēmija

Pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu pārmantotu hipertrigliceridēmiju vai ar šo traucējumu ģimenes anamnēzē holskābe no zarnām var uzsūkties nepietiekami. Holskābes deva pacientiem ar pārmantotu hipertrigliceridēmiju jānosaka un jāpielāgo aprakstītajā veidā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti pētījumi par holskābes un vienlaikus lietotu zāļu vai uztura mijiedarbību.

Ir pierādīts, ka fenobarbitāls paaugstina holskābes uzkrāšanos un apriti, un tāpēc tas pacientiem darbojas pretēji vēlamajai holskābes iedarbībai. Tāpēc fenobarbitāla lietošana pacientiem, kurus ārstē ar holskābi, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāļu mijiedarbība ar holskābi galvenokārt attiecas uz zālēm, kas var nomākt žultsskābju cirkulēšanu aknās, piemēram, sekvestrantiem holestiramīnu, kolestipolu vai kolesevelāmu. Antacīdi uz alumīnija bāzes saista žultsskābes *in vitro*, un paredzams, ka tie varētu mazināt holskābes līmeni tādā pat veidā kā žultsskābes sekvestranti. Ja nepieciešams lietot preparātus, kas satur kādu no šīm vielām, tie jālieto vismaz 5 stundas pirms vai pēc holskābes.

Ciklosporīns maina holskābes farmakokinētiku, nomācot žultsskābju saistīšanos aknās un hepatobiliāru sekrēciju, kā arī tās farmakodinamiku, nomācot holesterīna 7 $\alpha$  hidroksilāzi. Jāizvairās no vienlaikus lietošanas. Ja ciklosporīna lietošanu uzskata par nepieciešamu, rūpīgi jāuzrauga žultsskābes līmenis serumā un urīnā un atbilstoši jāpielāgo holskābes deva.

Estrogēni, orālie kontracepcijas līdzekļi un klofibrāts (un, iespējams, citas lipīdu līmeni pazeminošas vielas) paaugstina aknu holesterola sekrēciju un veicina holesterola žultsakmeņu veidošanos, un līdz ar to var kavēt holskābes iedarbību. Visas zāles, kas saistītas ar zāļu izraisītu holestāzi, nomācot transportvielas, iespējams, var samazināt ārstēšanas ar holskābi iedarbību, ja tiek lietotas vienlaikus. Tādos gadījumos rūpīgi jāseko holskābes līmenim serumā/ žultī un attiecīgi jāpielāgo deva.

Uztura ietekme uz holskābes biopieejamību nav pētīta. Ir teorētiska iespējamība, ka lietošana vienlaikus ar uzturu var palielināt holskābes biopieejamību un uzlabot panesamību. Holskābi ieteicams uzņemt ar uzturu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

#### Grūtniecība

Pieejams mazs datu par drošumu, lietojot holskābi grūtniecēm. Ir ziņots par normāliem grūtniecības iznākumiem sievietēm, kas lieto holskābi.

Ierobežotie dati no pētījumiem ar dzīvniekiem nenorāda uz tiešu toksisku ietekmi uz reproduktīvo funkciju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Holskābes lietošanu grūtniecības laikā var apsvērt, ja ārsts uzskata, ka ieguvumi pacientam pārsniedz iespējamo risku.

### Barošana ar krūti

Ir nepietiekama informācija par holskābes un tās metabolītu izdalīšanos mātes pienā. Pieejamie dati par dzīvniekiem liecina par holskābes izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Lietojot terapeitiskās devās, nav gaidāma ietekme uz jaundzimušajiem zīdaiņiem, kurus baro ar krūti, jo holskābes sistēmiskā iedarbība uz māti, kas baro ar krūti, ir nenozīmīga (skatīt 5.2. apakšpunktu). Holskābi var lietot barošanas ar krūti laikā, ja ārsts uzskata, ka ieguvumi pacientam pārsniedz iespējamo risku.

### Fertilitāte

Nav datu par holskābes ietekmi uz auglību. Lietojot terapeitiskās devās, ietekme uz fertilitāti nav gaidāma.

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Holskābe neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus vai ietekmē to nedaudz.

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

### Drošuma profila kopsavilkums

Nevēlamās blakusparādības pacientiem (gan pieaugušajiem, gan bērniem), kas saņem holskābi, parasti ir vieglas līdz vidēji smagas; galvenās novērotās reakcijas ir norādītas turpmākajā tabulā. Šīs reakcijas bija pārejošas un parasti netraucēja terapijai.

### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem, nevēlamās blakusparādības pacientiem (gan pieaugušajiem, gan bērniem), kas saņem holskābi, parasti ir vieglas līdz vidēji smagas un ir norādītas turpmākajā tabulā.

Nevēlamās blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmai, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Blakusparādības, par kurām ziņots literatūrā un kuru sastopamības biežums nav zināms, ir norādītas turpmākajā tabulā.

| MedDRA klasifikācija                                       | Sistēmu orgānu | Vēlamais termins  | Biežums                                   |
|--|----------------|---|---|
|  |                |   |   |
| <i>Nervu sistēmas traucējumi</i>                           |                | Viegla perifēriskā neiropātija  | Bieži                                     |
| <i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>                       |                | Caureja<br>Viegls nelabums<br>Viegls reflukss<br>Vidēja caureja<br>Refluksa ezofagīts | Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži<br>Bieži |
|  |                |   |   |
| <i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>       |                | Dzelte<br>Paaugstināts transamināzes līmenis serumā<br>Žultsakmeņi                    | Bieži<br>Nav zināmi<br>Nav zināmi         |
| <i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>                       |                | Ādas bojājumi<br>Nieze  | Bieži<br>Nav zināmi                       |
| <i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i> |                | Savārgums   | Bieži                                     |

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots literatūrā, ir nieze un paaugstināta transamināzes koncentrācija serumā vienam vai diviem bērniem, kas ārstēti ar augstu holskābes devu; taču šīs nevēlamās blakusparādības izzuda, samazinot devu. Zināms, ka, lietojot pārāk augstu holskābes devu, bijuši caurejas gadījumi.

Ziņots par žultsakmeņu veidošanos pēc ilgstošas ārstēšanas.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Ziņots par simptomātisku pārdozēšanu (vai paaugstinātas devas noteikšanu) tostarp par nejaušu pārdozēšanu. Klīniskās pazīmes bija tikai nieze un caureja. Laboratoriskās analizēs konstatēja gamma glutamiltransferāzes (gamma GT), transamināžu un žultsskābes koncentrācijas palielināšanos serumā. Samazinot devu, klīniskās pazīmes izzuda un patoloģiskie laboratoriskie parametri normalizējās.

Ja notikusi pārdozēšana, pacients jānovēro un jāpielieto simptomātiska ārstēšana.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: žultsceļu un aknu slimību ārstēšanas līdzekļi, žultsskābes preparāti; ATĶ kods: A05AA03

#### Darbības mehānisms

Pēc holskābes lietošanas notiek žultsskābes sintēzes samazināšana, un patoloģiskais žultsskābju līmenis būtiski samazinās vai pat izzūd vispār. Vienlaicīgi ar netipisko žultsskābes metabolītu izžušanu pastāvīgi pazeminās un normalizējas aknu enzīmu līmenis serumā. Holskābes terapija veicina žults plūsmu un sekrēciju, kavē hepatoksisko un holestātisko žultsskābes prekursoru veidošanos un uzkrāšanos, un atvieglo tauku absorbciju bez toksiskām blakusparādībām, lietojot terapeitiskās devās.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Iedzimtas primārās žultsskābes sintēzes kļūdas saistītas ar iedzimtiem primāro enzīmu, kas atbildīgi par galveno holskābes un henodeoksiholskābes sintēzes reakciju katalīzi, traucējumiem. Literatūrā aprakstīti vairāki enzīmu defekti. Daži primārie defekti ietver, bet neaprobežojas ar:

- Sterola 27-hidroksilāzes deficītu (kas izpaužas kā CTX)
- AMACR deficītu
- CYP7A1 deficītu

Ārstēšana ar eksogēnu holskābi ir paredzēta, lai aizvietotu fizioloģisko žultsskābi iedzimtas žultsskābes sintēzes kļūdu gadījumos. Holskābe ir galvenā primārā žultsskābe cilvēka organismā, un no tās atkarīgas būtiskas fizioloģiskās funkcijas. Trūkstošās holskābes aizvietošanas mērķis ir atjaunot šīs žultsskābes galvenās funkcijas, kas ir lipīdu transportēšana jauktu micelļu formā, lipāzes un tauku gremošana un absorbēšana, taukos šķīstošu vitamīnu absorbēšana, kā arī žults plūsmas veicināšana, tādējādi novēršot holestāzi.

Holskābes farmakodinamiskā darbība ir nomākt toksisko daļējas žultsskābes biosintēzes produktu sintēzi, ko izraisa normāla žultsskābes sintēzes ceļa bloķēšana. Holskābe samazina žultsskābes biosintēzi, aktivizējot farnesoid X receptoru, kas apspiež CYP7A1 gēna kodēta holesterola 7 $\alpha$ -



hidroksilāzes transkripciju, kas ir žultsskābes sintēzes proporciju ierobežojošs enzīms. Katrā primārās žultsskābes deficīta gadījumā enzīmu deficīta biosintēzes ceļā dēļ primāro žultsskābju deficīts izraisa holestāzi un neregulētu toksisku žultsskābes prekursoru uzkrāšanos. Holskābes terapijas loģiskais pamatojums ir žults plūsmas un tauku absorbcijas uzlabošana un fizioloģiskās žultsskābes sintēzes atgriezeniskās nomākšanas atjaunošana, pazeminot toksisko žultsskābes prekursoru veidošanos.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Pētījums CAC-91-10-10 (Aknu saslimšanas patoģenēzes izpēte pacientiem ar iedzimtām žultsskābes vielmaiņas kļūdām) tika veikts no 1992. līdz 2009. gadam, lai novērtētu holskābes terapeitisko iedarbību un drošumu, ārstējot pacientus ar iedzimtām žultsskābes vielmaiņas kļūdām. Pētījums bija atklāts, ar vienu pacientu grupu, nerandomizēts. Klīniskajā pētījumā piedalījās 85 pacienti. No šiem 85 pacientiem 52 bija primārās žultsskābes sintēzes traucējumi, ietverot šeit norādītos 3 atsevišķos enzīmus:

- Sterola 27-hidroksilāzes deficīts (kas izpaužas kā CTX; n=5)
- AMACR deficīts (n=1)
- CYP7A1 deficīts (n=1)

Holskābes terapiju saņēma pavisam 79 pacienti, no kuriem 49 bija primārs enzīma defekts..

Pētījums CAC-002-01, (atklāts - , viena centra, nerandomizēts, turpinājuma pētījums par holskābes kapsulām pacientiem ar iedzimtām žultsskābes sintēzes kļūdām) bija pētījuma CAC-91-10-10 turpinājums un tika uzsākts 2010. gada 1. janvārī. Pētījums tika pabeigts 2016. gada 31. jūlijā. Tas tika organizēts kā atklāts, vienas pacientu grupas, nerandomizēts pētījums un aptvēra prasībām atbilstošus pacientus, kas iepriekš bija saņēmuši holskābi CAC-91-10-10 un CAC-001-01 ietvaros, un pacientus, kam no jauna noteikta šī diagnoze. Tika vērtēta holskābes terapijas iedarbība un drošums pacientiem ar iedzimtām žultsskābes vielmaiņas kļūdām. Klīniskajā pētījumā piedalījās 53 pacienti, kas saņēma vismaz vienu holskābes devu; 22 (42%) līdz šim nebija saņēmuši terapiju, t.i., pētījuma CAC-002-01 laikā saņēma pirmo holskābes devu. No šiem 53 pacientiem, kas saņēma terapiju, 41 (77%) bija primārās žultsskābes sintēzes traucējumi, ietverot sterola 27-hidroksilāzes deficītu (kas izpaužas kā CTX; n=8) un AMACR deficītu (n=1).

Visos pētījumos tika lietota deva 10-15 mg/kg/dienā.

Iedarbība tika pierādīta divos veidos:

- (a) ārstēšana ar holskābi nodrošina aknu funkcijas uzlabošanu, ko pierāda labāki aknu funkcijas pārbaužu rādītāji,
- (b) ātro atomu bombardēšanas masspektrometrijas (FAB-Ms) dati pierādīja iedarbību, parādot, ka, pateicoties holskābes terapijai, tika nomākts patoloģiskais žultsskābes līmenis urīnā, kas sākotnēji kalpoja kā pamats diagnozes noteikšanai.

No visiem pacientiem, kas saņēma ārstēšanu pētījumā CAC-91-10-10, 49 pacientiem bija atsevišķa enzīma defekts. Šajā pacientu grupā aptuveni vienai ceturtajai daļai diagnoze bija noteikta ilgākais pirms 6 mēnešiem vai vēlāk, un aptuveni vienai trešdaļai diagnoze bija noteikta pirms 7 līdz 36 mēnešiem. Šajā apakšgrupā pacientiem bija uzsākta ārstēšana vidēji pirms 3 gadiem, īsākais un garākais ārstēšanas termiņš bija 0 un 14 gadi.

Pētījumā CAC-002-01 pacientu vidējais vecums sākotnēji bija 9,0 gadi, un vecuma amplitūda bija no 0,1 līdz 35,6 gadiem. Pacientiem ar šo diagnozi bieži ir būtiskas blakusslimības, tostarp CNS bojājumi, kas netiek ārstēti, risinot žultsskābes defektu problēmas.

No 49 pacientiem ar atsevišķa enzīma defektu, kuri saņēma ārstēšanu pētījuma CAC-91-10-10 ietvaros un tika iekļauti drošuma analizē, 42 tika veikta vismaz viena žultsskābes urīnā analīze, aknu funkcijas testi, auguma un svara mērījumi pirms un viena pēc terapijas, un tie tika iekļauti primārās iedarbības analizē.

No 52 iepriekš aprakstītajiem pacientiem, kas piedalījās pētījumā CAC-91-10-10 17 gadus ilgajā pētījuma laikposmā, 6 nomira, 3 nebija pierādījumu par terapiju, 4 dalību pētījumā pārtrauca, 10 tika pazaudēti turpmākajās analīzes, un attiecībā uz 1 bija nesekmīga datu saņemšana.

No 41 iepriekš aprakstītā pacienta, kas saņēma ārstēšanu pētījuma CAC-002-01 ietvaros, 13 pacienti dalību pārtrauca: 8 sakarā ar nevēlamiem notikumiem, 1 iedarbības trūkuma/zuduma dēļ, 1 tika zaudēts laikā līdz turpmākajām pārbaudēm, un 3 atsauca piekrišanu.

Pētījumā CAC-91-10-10 iedarbības analīzē tika konstatēts, ka ārstēšana ar holskābi būtiski uzlaboja (t.i. samazināja) žultsskābes izdalīšanos urīnā pacientiem ar atsevišķu enzīmu defektiem. Vispārēji uzlabojumi attiecībā uz patoloģisku žultsskābes urīnā līmeni tika konstatēti arī atsevišķās defekta grupās. Pacientiem ar CTX (n=3), žultsskābes izdalīšanās urīnā sākotnēji bija normāla 1 pacientam, paaugstināta 2 pacientiem, paaugstināta visiem pacientiem sliktākajā pēcterapijas analīzē un normāla labākajā pēc sākotnējā stāvokļa novērtējumā visiem 3 pacientiem. Transamināžu līmenis serumā sākotnēji bija zemāks par normas augšējo robežu (NAR) 1 pacientam, paaugstināts ( $\geq 2$  reizes lielāks par NAR) 2 pacientiem, paaugstināts 2 pacientiem sliktākajā pēc sākotnējā stāvokļa analīzē, bet zemāks par NAR visiem 3 pacientiem labākajā pēcterapijas analīzē.

Iedarbības analīze arī pierādīja, ka ārstēšana ar holskābi būtiski uzlaboja ALAT un ASAT rādītājus pacientiem, kas stratificēti atbilstoši atsevišķu enzīmu defektiem. Attiecībā uz primāro diagnozi, izmaiņas ALAT un ASAT rādītāju uzlabošanās virzienā tika konstatētas atsevišķās defekta grupās.

Kopumā pētījumā CAC-002-01 pacientiem ar viena enzīma defektiem žultsskābes izdalīšanās urīnā un transamināžu līmenis serumā nozīmīgi nemainījās no sākotnējās vērtības līdz sliktākajai pēc sākotnējā stāvokļa vērtībai. Statistiski nozīmīgas izmaiņas tika novērotas no sākotnējās analīzes līdz labākajai pēc sākotnējā stāvokļa žultsskābes izdalīšanās urīnā analīzei, ievērojami samazinoties izteiktām, nozīmīgām un nelielām novirzēm, kā arī palielinoties normālajiem spektriem. Statistiski nozīmīgi uzlabojumi tika novēroti arī no sākotnējās serumā transamināžu analīzes līdz labākajai pēc sākotnējā stāvokļa analīzei. Augums un svars uzrādīja līdzīgus uzlabojumus. No sākotnējā stāvokļa līdz sliktākajai pēc sākotnējā stāvokļa rādītāju analīzei vidējie kopējā bilirubīna rādītāji saglabājās stabili un samazinājās no sākotnējās analīzes līdz labākajai pēc sākotnējā stāvokļa analīzei.

Starp apakšgrupu pacientiem ar CTX (n=8), 3 pārgāja no CAC-91-10-10 un pētījuma sākumā tika ārstēti ar holskābi. Pārējie 5 pacienti līdz šim nebija saņēmuši terapiju. Žultsskābes izdalīšanās urīnā bija normas robežās visiem pacientiem (100%) sākotnēji un sliktākajā pēc sākotnējā stāvokļa novērtējumā, un lielākajai daļai pacientu (88%) labākajā pēc sākotnējā stāvokļa novērtējumā; 1 pacientam (12%) bija novērojams neliels žultsskābes izdalīšanās urīnā pieaugums labākajā pēc sākotnējā stāvokļa novērtējumā. Transamināžu līmenis serumā bija zemāks par NAR lielākajai daļai pacientu (71-100%) sākotnēji, lielākajai daļai pacientu (86%) sliktākajā pēc sākotnējā stāvokļa novērtējumā un visiem pacientiem (100%) labākajā pēc sākotnējā stāvokļa novērtējumā.

### Pediatriskā populācija

Klīniskā pieredze, kas aprakstīta literatūrā, iegūta pacientu populācijā ar primāriem žultsskābes sintēzes traucējumiem, kas ietver zīdaiņus no viena mēneša vecuma, bērnus un pusaudžus.

### Cita informācija

Šīs zāles reģistrētas "izņēmuma kārtā". Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu un ētisku apsvērumu dēļ nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Žultsskābju, piemēram, holskābes, izplatīšanās un farmakoloģiskā iedarbība attiecas galvenokārt uz cirkulāciju zarnās un aknās, kas ietver zarnas, portālo vēnu, aknas un žultsceļus.

Lietojot orāli, holskābe tiek absorbēta pasīvas difūzijas veidā visā kuņģa-zarnu trakta garumā. Pēc absorbēšanas eksogēnā holskābe nokļūst organisma žultsskābes krājumos un piedalās vairākos enterohepatiskās cirkulācijas ciklos. Holskābe nonāk aknās ar portālajām asinīm, kur tā viegli saistās ar albumīnu. Aknās holskābe tiek ekstrahēta no portālajām asinīm, pateicoties vairāku mehānismu darbībai, tostarp pasīvajai difūzijas un transportvielām. Aknās holskābe tiek amidēta sugai specifiskās proporcijās, ar glicīnu un/vai taurīnu, hidrofiliskākā, konjugētā formā. Konjugētā holskābe izdalās žultī un nonāk tievajā zarnā, kur kopā ar citiem žults komponentiem tā izpilda savu galveno gremošanas funkciju. Konjugētā holskābe tiek absorbēta likajā zarnā ar transportvielām, nodota atpakaļ uz aknām un nonāk jaunā enterohepatiskās cirkulācijas ciklā.

Konjugētā holskābe, kas netiek absorbēta likajā zarnā, nonāk apakšējā zarnā, kur uz to iedarbojas bakteriālā vielmaiņa, pamatā dekonjugācija un 7-dehidroksilācija. Dekonjugētā holskābe un deoksiholskābe, kas ir 7-dehidroksilācijas produkts, tika pasīvi absorbēta zemākajā zarnā un nogādāta atpakaļ uz aknām ar portālajām asinīm, kur notiek rekonjugācija. Tādā veidā lielākā daļa žultsskābes krājumu tiek iekonservēti un ēšanas laikā veic vairākus cirkulācijas ciklus. Visa holskābe, kas netiek absorbēta, tiek izvadīta ar fecēm vai nu neizmainītā formā, vai pēc dehidroksilācijas bakteriālās vielmaiņas rezultātā.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nav veikti īpaši preklīniskie drošuma pētījumi, taču, pamatojoties uz farmakoloģiskās drošības pētījumiem, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti, dati literatūrā neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Ir ierobežots skaits pētījumu, kuros pierādīts, ka holskābi, kas tika lietota orāli 26 nedēļas, lietojot devās, kas būtiski pārsniedz terapeitisko devu, labi panesa dzīvnieki bez neviena nāves gadījuma, bez ietekmes uz ķermeņa svaru vai uzturvielu patēriņu, un bez būtisku makroskopisku vai mikroskopisku izmaiņu konstatēšanas aknās. Atkārtotu devu pētījumos bieži novērotas holskābes blakusparādības bija samazināta ķermeņa masa, caureja un aknu bojājums ar paaugstinātu transamināžu līmeni, taču uzskata, ka tās saistītas ar žultsskābes vielmaiņas farmakoloģisko ietekmi. Atkārtotu devu pētījumos, kuros holskābi lietoja vienlaikus ar holesterīnu, novēroja palielinātu aknu masu un žultsakmeņus.

Nedaudz paaugstināts asinsspiediens tika konstatēts žurkām pēc 30 dienu holskābes lietošanas, aptuveni četras reizes pārsniedzot terapeitisko devu, ar paaugstinātu vazokonstriktoru reakciju uz noradrenalīnu, kopā ar paaugstinātu aldosterona un kortikosterona līmeni, taču netika novērotas nevēlamas klīniskās izpausmes.

Holskābe nav mutagēna, taču lietojot holskābi vienlaikus ar zināmiem kancerogēniem, ir konstatēta pastiprināta audzēju veidošanās, salīdzinot ar zināmā kancerogēna viena paša iedarbību. Tāpēc holskābe klasificēta kā audzēju veidošanos veicinoša, izraisot zarnu trakta epitēlija hiperproliferāciju sekundāro žultsskābju klātbūtnē.

Lietojot vienu holskābes devu intravenozi grūsnām aitām vēlīnā gestācijas periodā, tika konstatēta holskābes sistēmiska iedarbība uz augli, neietekmējot ne māti, ne augli nekādā citā veidā, izņemot priekšlaicīgu dzemdību skaita palielināšanos. Datu par dzīvniekiem nozīmīgums attiecībā uz holskābes terapijas drošumu ir neskaidrs zināmas augstas žultsskābes homeostāzes variabilitātes dažādiem dzīvniekiem dēļ. Žults alkoholu un žults skābju strukturālās atšķirības starp dažādām dzīvnieku sugām ir ievērojamas.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs  
silicizēta mikrokristāliskā celuloze

magnija stearāts

250 mg kapsulas apvalks

želatīns

titāna dioksīds (E171)

Apdrukas tinte

Šellaka (E904)

Propilēnglikols (E1520)

Koncentrēts amonjaka šķīdums (E527)

Kālija hidroksīds (E525)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

## 6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

## 6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc pudeles atvēršanas zāles jāizlieto 3 mēnešu laikā.

## 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Balta 185 ml ABPE pudele, kas hermētiski noslēgta ar 38 mm baltu, bērniem neatveramu vāku, kas sastāv no ABPE uzskrūvējama vāciņa ar vītņi un termiski uzklātas blīvējuma (kartona, vaska un alumīnija folija) odeses.

Iepakojuma lielums: 90 kapsulas

## 6.6. Īpaši nosacījumi atkritumu likvidēšanai

### Lietošana pediatrikajā populācijā

Zīdaiņiem un bērniem, kuri nevar norīt kapsulas, kapsulas var uzmanīgi atvērt un saturu pievienot uzturam. Maziem zīdaiņiem saturu var pievienot zīdaiņu barībai, mātes pienam vai augļu biezenim, un zīdaiņiem un bērniem, kas jaunāki par 6 gadiem, pievienot mīkstiem uzturproduktiem, piemēram, kartupeļu biezenim vai ābolu biezenim. Sagatavotais maisījums jāizlieto tūlīt pēc sagatavošanas. Kapsulas satura sajaukšana apslēpj nepatīkamo garšu, ko rada kapsulu atvēršana, taču nav pieejami dati par saderību un garšīgumu. Pienā un pārtikā kapsulas saturs saglabājas smalku granulu formā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street  
Dublīn 2, Īrija

## 8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/13/895/002

## 9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS

20. novembris 2015

## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

<{GGGG. DD. mēnesis}>

Sīkāku informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

## II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILDĪGS PAR SĒRIJAS IZLAIDI
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBA UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

## A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILDĪGS PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Par sērijas izlaidi atbildīgā ražotāja nosaukums un adrese

Patheon France  
40 boulevard de champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Francija

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

### • Periodiski atjaunināmais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunināmais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas. Turpmāk reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunināmie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumā un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (EURD sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

### • Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/ riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjauninātā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

### • Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms pārdošanas uzsākšanas katrā dalībvalstī RAĪ jāvienojas par galīgo izglītojošo materiālu saturu ar attiecīgās dalībvalsts kompetento iestādi. RAĪ jānodrošina, lai, uzsākot pārdošanu, visiem ārstiem, kas varētu šīs zāles parakstīt, būtu nodrošināta informācija par zāļu pareizu un drošu lietošanu.

Izglītojošajos materiālos ārstiem jābūt šādiem galvenajiem elementiem:

- Zāļu apraksts
- Informācija par:

- pareizas devas aprēķināšanu un nepieciešamību dot norādījumus aprūpētājiem par zāļu pareizu ievadīšanu
- Pārdozēšanas simptomi un pazīmes un rīcība šādā situācijā

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS IZŅĒMUMA KĀRTĀ**

Tā kā šī ir reģistrācija "izņēmuma kārtā" un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punkta nosacījumiem, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

| Apraksts  | Izpildes termiņš                          |
|---|---|
| <p>Uzraudzīt ilgtermiņa drošumu un iedarbību pacientiem, kurus ārstē ar Kolbam no pacientu reģistra, par kuru sīkāka informācija atspoguļota riska pārvaldības plānā. Reģistrā tiks uzraudzīti uzkrātie dati par efektivitāti un drošumu, ārstējot iedzimtas primārās žultsskābes kļūdas zīdaiņiem, bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem, ko izraisa stereola 27-hidroksilāzes (kas izpaužas kā cerebrotendinoza ksantomatoze, CTX), 2- (vai <math>\alpha</math>-) metilacil-CoA racemāzes (AMACR) un holesterola 7<math>\alpha</math>-hidroksilāzes (CYP7A1) deficīts. Ziņojumi par reģistra rekrutēšanas progresu tika iesniegti ar PADZiem un ikgadējiem pārvērtēšanas ziņojumiem. Progress un rezultāti no reģistra veidos pamatu Kolbam ieguvuma/ riska profila ikgadējai pārvērtēšanai.</p> | <p>- PADZ<br/>- ikgadējā pārvērtēšana</p> |

Zāles vairs nav reģistrētas



**III PIELIKUMS**  
**MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

*Zāles vairs nav reģistrētas*

**A. MARKĒJUMA TEKSTS**

*Zāle vairs nav reģistrētas*

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kolbam 50 mg cietās kapsulas  
Cholic acid

#### **2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Katra kapsula satur 50 mg holskābes

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietās kapsulas.  
90 kapsulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Nesakost!  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.  
Izlietot 3 mēnešu laikā pēc atvēršanas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

Atnesiet neizlietotās zāles farmaceitam iznīcināšanai.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)**

EU/1/13/895/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kolbam 50 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**PUDELES MARĶĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kolbam 50 mg cietās kapsulas  
Cholic acid

**2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Katra kapsula satur 50 mg holskābes

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietās kapsulas  
90 kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Nesakost!  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.  
Izlietot 3 mēnešu laikā pēc atvēršanas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

Atnesiet neizlietotās zāles farmaceitam iznīcināšanai.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)**

EU/1/13/895/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Zāles vairs nav reģistrētas

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****ĀRĒJĀ KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kolbam 250 mg cietās kapsulas  
Cholic acid

**2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Katra kapsula satur 250 mg holskābes

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietās kapsulas.  
90 kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Nesakost!  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ****9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.  
Izlietot 3 mēnešu laikā pēc atvēršanas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

Atnesiet neizlietotās zāles farmaceitam iznīcināšanai.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)**

EU/1/13/895/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kolbam 250 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**PUDELES MARĶĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kolbam 250 mg cietās kapsulas  
Cholic acid

**2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Katra kapsula satur 250 mg holskābes

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietās kapsulas  
90 kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Nesakost!  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.  
Izlietot 3 mēnešu laikā pēc atvēršanas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

Atnesiet neizlietotās zāles farmaceitam iznīcināšanai.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)**

EU/1/13/895/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Zāles vairs nav reģistrētas

Zāles vairs nav reģistrētas

**B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: Informācija lietotājam

**Kolbam 50 mg cietās kapsulas**  
**Kolbam 250 mg cietās kapsulas**  
Cholic acid

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novē otajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms šo zāļu lietošanas izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas kādi jautājumi, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir *Kolbam* un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jums jāzina pirms *Kolbam* lietošanas
3. Kā lietot *Kolbam*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Kolbam*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### 1. KAS IR *KOLBAM* UN KĀDAM NOLŪKAM TĀS LIETO

*Kolbam* sastāvā ir viela, ko sauc par holskābi.

Organismā holskābe dabiski veidojas aknās un ir žults sastāvdaļa, kas, savukārt, ir šķidrums, kas palīdz gremošanas procesā un absorbē ar pārtiku uzņemtos taukus un vitamīnus. Holskābe veicina arī bērnu normālu augšanu. Pacientiem ar noteiktām slimībām, kas zināmas kā iedzimtas žults sintēzes kļūdas, holskābe un žults nevar veidoties dabīgi, kā rezultātā veidojas un uzkrājas patoloģiskas vielas, kas var izraisīt aknu bojājumus.

*Kolbam* lieto, lai ārstētu šādas "iedzimtas žultsskābes sintēzes kļūdas". Aizvietojo trūkstošo holskābi, tā veicina normālas žults veidošanos un palīdz novērst patoloģisko vielu veidošanos aknās. Augošiem zīdaiņiem ārstēšana ar holskābi palīdz normāli attīstīties aknām un žults cirkulācijas sistēmai.

*Kolbam* var lietot no viena mēneša vecuma, un pacientiem ar šo saslimšanu terapija būs nepieciešama visu mūžu.

### 2. KAS JUMS JĀZINA PIRMS *KOLBAM* LIETOŠANAS

**Nelietojiet *Kolbam* šādos gadījumos:**

- Ja Jums ir alerģija pret holskābi vai kādu citu (6.punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja lietojat fenobarbitālu (zāles epilepsijas ārstēšanai). Skatīt sadaļā "Citas zāles un *Kolbam*".

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ārstēšanas laikā ārsts veiks dažādas asins un urīna analīzes dažādos laikos, lai redzētu, kā Jūsu organisms pieņem šīs zāles un lai palīdzētu aprēķināt Jums nepieciešamo devu. Biežākas analīzes būs nepieciešamas, ja Jūs strauji augat, ja esat slims vai Jums ir grūtniecība.

Ja Jums ir pārmantota hipertrigliceridēmija, ārsts, iespējams, palielinās Jūsu holskābes devu.

Ārsts informēs Jūs, ja kāda iemesla dēļ Jums būs jāpārtrauc ārstēšana ar holskābi.

### **Bērni**

Holskābes drošums un iedarbība zīdaiņiem, kas jaunāki par vienu mēnesi, nav pētīta.

### **Gados vecāki cilvēki**

Holskābes drošums un iedarbība cilvēkiem, kas vecāki par 65 gadiem, nav pētīta.

### **Citas zāles un *Kolbam***

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā vai varētu lietot.

Fenobarbitāls var apturēt holskābes iedarbību. Nelietojiet nekādus fenobarbitāla preparātus, kamēr lietojat holskābi. Skatīt iepriekš iedaļā "Nelietojiet *Kolbam* šādos gadījumos".

Ciklosporīns var ietekmēt holskābes līmeni. Ja ārsts uzskata, ka Jums nepieciešams turpināt lietot ciklosporīnu, viņš rūpīgi uzraudzīs zultsskābes līmeni asinīs un urīnā un attiecīgi pielāgos holskābes devu.

Zāles holesterīna līmeņa asinīs pazemināšanai, piemēram, holestiramīns, kolestipols vai kolesevelams, un noteikti antacīdi, kuru sastāvā ir alumīnijs (piem., zāles gremošanas traucējumu novēršanai), var ietekmēt holskābes absorbēšanu. Ārsts Jums ieteiks lietot holskābi vismaz 5 stundas pirms vai pēc citu zāļu lietošanas.

Šeit norādītas vēl citas zāles, kas var ietekmēt *Kolbam* iedarbību:

- estrogēns,
- perorālie kontracepcijas līdzekļi,
- lipīdu līmeni pazeminošas zāles, piemēram, klofibrāts.

Tās paaugstina holesterola veidošanos aknās un tā rezultātā kavē holskābes pareizu iedarbību.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu .

Holskābes lietošanu grūtniecības laikā var apsvērt, ja ārsts uzskata, ka ieguvumi pacientam pārsniedz iespējamo risku. Lūdziet padomu ārstam.

Jūs varat turpināt barot bērnu ar krūti, vienlaicīgi saņemot holskābes terapiju, jo tiek uzskatīts, ka līmenis mātes pienā ir pārāk zems, lai nodarītu ļaunumu bērnam.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav sagaidāms, ka šīs zāles ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

## **3. KĀ LIETOT *KOLBAM***

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas (10-15 mg/kg), lietojot to kā vienu devu, vienu reizi dienā vai sadalot divās devās -vienu no rīta un vienu vakarā. Ārsts Jums pateiks, cik kapsulas Jums jālieto, un kad Jums jālieto šīs kapsulas.

Kapsulas ieteicams lietot ar pārtiku, jo tas var paaugstināt holskābes iedarbību, kā arī samazina caurejas iespējamību.

### **Lietošana bērniem**

Zīdaiņiem un bērniem, kas nevar norīt kapsulas, uzmanīgi pagriežot, atveriet kapsulu un pievienojot tās saturu zīdaiņu pārtikai, mātes pienam vai augļu biezenim atbilstošā tīrā traukā. Sagatavotais maisījums jāizlieto tūlīt pēc sagatavošanas.

Kapsulas satura samaisīšanai ar pārtiku vajadzētu nomākt zāļu nepatīkamo garšu. Pienā un pārtikā kapsulas saturs saglabājas smalku granulu formā.

Ir svarīgi iedot visu kapsulas saturu zīdaiņim vai mazam bērnam, kad nav iespējams iedot veselu kapsulu. Mēģiniet pārliecināties, ka, ja kāda deva tiek izspļauta vai netiek norīta, tā tiek iedota atkārtoti.

### **Lietošana pieaugušajiem**

Norijiet kapsulu veselu, uzdzerot ūdeni, vai nu pirms, vai tūlīt pēc ēdienreizes. Nesakošļājiet kapsulu. Nelietojiet vairāk kapsulu, kā Jums ieteicis ārsts.

### **Ja esat lietojis *Kolbam* vairāk nekā noteikts**

Holskābe neizraisa būtiskas blakusparādības, taču Jums jāsažinās ar ārstu un jālūdz konsultācija, ja Jūs vai Jūsu bērns ir lietojis vairāk par parakstīto devu.

### **Ja esat aizmirsis lietot *Kolbam***

Lietojiet nākamā devu, tiklīdz atcerieties, ja vien līdz nākamajai devai atlicis ilgāk par 12 stundām. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

### **Ja pārtraucat lietot *Kolbam***

Šīs zāles ir paredzētas ilgtermiņa lietošanai. Ja Jūs pārtraucat tās lietot, žultī var atkal uzkrāties patoloģiskās vielas, sasniedzot līmeni, kāds tas bija pirms ārstēšanas uzsākšanas, potenciāli izraisot aknu bojājumus.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Biežas blakusparādības (var izpausties līdz 1 no 10 cilvēkiem)**

- dedzināšana (kuņģa reflukss)
- caureja
- slikta pašsajūta (savārgums)
- ādas dzelte (dzeltenā kaite)
- ādas bojājumi
- slikta dūša (nelabums)
- durstīšanas sajūta (viegla perifērā neiropātija)

### **Blakusparādības, kuru biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):**

- paaugstināts aknu enzīmu (seruma transamināžu) līmenis
- žultsakmeņi

- neliela niezēšana (nieze)

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. KĀ UZGLABĀT *KOLBAM***

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles marķējuma pēc "Derīgs līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Izlietot 3 mēnešu laikā pēc atvēršanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. IEPAKOJUMA SATURS UN CITA INFORMĀCIJA**

### **Ko *Kolbam* satur**

- Aktīvā viela ir holskābe  
*Kolbam* 50 mg – katra kapsula satur 50 mg holskābes  
*Kolbam* 250 mg – katra kapsula satur 250 mg holskābes
- Citas sastāvdaļas ir:  
**Kapsulas saturs:**
  - silicizēta mikrokristāliskā celuloze
  - magnija stearāts

### **Kapsulas apvalks:**

- želatīns
- titāna dioksīds (E171)

*Kolbam* 50 mg sastāvā ir arī sarkanais dzelzs oksīds (E172)

### **Apdrukas tinte**

- Šellaka (E904)
- Propilēnglikols (E1520)
- Koncentrēts amonjaka šķīdums (E527)
- Kālija hidroksīds (E525)
- Melnais dzelzs oksīds (E172)

### ***Kolbam* ārējais izskats un iepakojums**

*Kolbam* ir pieejamas cieto kapsulu formā. Katrā kapsulā ir balts pulveris. 50 mg kapsulas ir oranžas (uzdruka melnā krāsā "ASK001" un "50mg"). 250 mg kapsulas ir baltas (uzdruka melnā krāsā "ASK002" un "250mg").

Iepakojumā ir 90 kapsulas.

## **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

Patheon France  
40 boulevard de champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Francija

## **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta DD. mēnesis GGGG.**

Šīs zāles reģistrētas "izņēmuma kārtā". Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

### **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.