

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kolbam 50 mg kapsuli ibsin.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 50 mg ta' aċidu koliku.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMACEWTIKA

Kapsula iebsa.

Kapsula ta' 50 mg: Kapsula b'daqqs numru 2 b'għatu u korp ta' lewn *Swedish orange* (marka sewda "ASK001" u "50mg"). Il-kapsuli fihom trab abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kolbam huwa indikat għall-kura ta' difetti kongeniti fis-sintesi tal-aċidu biljari primarja fi trabi, fi tfal ,fl-adoloxxenti li għandhom bejn xahar sa 18-il sena u fl-adulti dovuti għal defiċjenzi fi Sterol 27-hydroxylase li jipprezenta ruħu bħala cerebrotendinous xanthomatosis, CTX), 2- (or α -) methylacyl-CoA racemase (AMACR) jew Kolesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda u għandha tkun immonitorjata minn tobbja, inklużi pedjatriċi li għandhom esperjenza fit-trattament ta' defiċjenzi speċifiċi.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata għall-aċidu koliku għall-kura ta' difetti kongeniti fis-sintesi primarja tal-aċidu biljari hija ta' 10-15 mg/kg kuljum, jew bħala doża unika kuljum jew f'doži maqsumin, kemm għal pazjenti adulti u kif ukoll għal daww pedjatriċi. Sussegwentement id-doża għandha tiġi titrata għall-effett mixtieq iżda m'għandhiex taqbeż massimu ta' 15 mg/kg/kuljum.

Fejn id-doża kkalkolata ma tkunx multipla ta' 50, għandha tintgħażel l-eqreb doża taħt il-massimu ta' 15 mg/kg/kuljum, sakemm din tkun biżżejjed biex trażżan l-aċidi biljari fl-awrina. Jekk le, għandha tintgħażel id-doża oġhla li jmiss.

Inizjalment, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati kull 3 xhur matul l-ewwel sena u mbagħad kull 6 xhur matul it-tliet snin sussegwenti u kull sena wara dan. Fil-każ ta' nuqqas persistenti ta' rispons

terapewtiku għal monoterapija bl-aċidu koliku, għandhom jiġi kkunsidrati għażliet oħra ta' kura, ara sezzjoni 4.4.

Matul il-bidu tat-terapija u l-aġġustament tad-doża, il-livelli tal-aċidu biljari fis-serum u fl-awrina għandhom jiġu mmonitorjati b' mod intensiv permezz ta' tekniki analitiċi adegwati. Għandhom jiġu stabbiliti l-koncentrazzjonijiet tal-metaboliti anormali tal-aċidu biljari sussegwentement sintetizzati. Għandha tintgħażel l-aktar doża baxxa ta' aċidu koliku li b' mod effettiv tnaqqas il-metaboliti tal-aċidu biljari kemm jista' jkun iż-żero.

Il-pazjenti li rċevew kura preċedenti b' aċidi biljari oħra jew bi preparazzjonijiet oħra ta' aċidu koliku għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib bl-istess mod matul il-bidu tal-kura b' Kolbam. Id-doża għandha tiġi aġġustata kif xieraq, kif deskritt hawn fuq.

Il-parametri tal-fwied għandhom ukoll jiġu mmonitorjati. Żidiet fl-istess hin tal-gamma glutamyltransferase (Gamma GT) fis-serum, alanine aminotransferase (ALT) u/jew aċidi biljari fis-serum 'il fuq mil-livelli normali jistgħu jindikaw doża eċċessiva. Żidiet temporanji fit-transaminaži fil-bidu tal-kura bl-aċidu koliku ġew osservati u ma jindikawx il-htieġa għal tnaqqis tad-doża jekk il-Gamma GT ma jkunx għoli u jekk il-livelli tal-aċidu biljari fis-serum ikunu qed jonqsu jew ikunu fil-medda normali.

Wara l-perjodu tal-bidu, il-parametri tal-aċidi biljari fis-serum u fl-awrina (bl-użu ta' tekniki analitiċi adegwati) u fil-fwied għandhom jiġu stabbiliti għallinqas kull sena, u d-doża għadha tiġi aġġustata kif xieraq. Għandhom isiru investigazzjonijiet addizzjonali jew aktar frekwenti biex it-terapija tiġi mmonitorjata matul perjodi ta' tkabbir mgħaġġel, mard konkonnittanti u tqala (ara sezzjoni 4.6).

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b' ipertrigliceridemija familjali

Pazjenti li jkunu għadhom kemm ġew dijanjostikati jew bi storja fil-familja ta' ipertrigliceridemija familjali huma mistennija li ma tantx jassorbu l-aċidu koliku fl-intestini. Id-doża tal-aċidu koliku għal pazjenti b' ipertrigliceridemija familjali se jkollha tiġi stabbilita u aġġustata kif meħtieġ; jista' jkun hemm il-htieġa ta' doża oghla biex trażżan l-aċidi biljari fl-awrina (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-aċidu koliku fi trabi tat-twelid ta' età ta' anqas minn xahar ma ġewx determinati s'issa.

Dejta mhux disponibbli.

Pazjenti anzjani ('il fuq minn 65 sena)

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-aċidu koliku f'pazjenti anzjani ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Indeboliment renali

Dejta mhux disponibbli għal pazjenti b' indeboliment renali. Madankollu, dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa u d-doża tal-aċidu koliku għandha tiġi titrata b' mod individwali.

Indeboliment epatiku

Il-maġġoranza tal-pazjenti b' difetti kongeniti fil-metaboliżmu tal-aċidu biljari pprezentaw b' ċertu grad ta' indeboliment epatiku fil-hin tad-dijanjosi; f' hafna mill-pazjenti, l-indeboliment epatiku tjiieb jew irriżolva bil-kura. Id-doża tal-aċidu koliku għandha tiġi aġġustata b' mod individwali.

Ma hemm l-ebda dejta disponibbli dwar kura bl-aċidu koliku f' pazjenti b' difetti kongeniti fil-metaboliżmu tal-aċidu biljari li għandhom indeboliment epatiku li mhux relatat mal-marda primarja tagħhom. Fin-nuqqas ta' esperjenza klinika f' pazjenti b' hawn, ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar l-aġġustament tad-doża. Pazjenti b' indeboliment epatiku li mhux relatat mal-marda primarja tagħhom li jirċievu kura bl-aċidu koliku jiġu mmonitorjati mill-qrib.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Huwa rrakkomandat li l-aċidu koliku jittiehed mal-ikel (ara sezzjoni 4.5) f' madwar l-istess ħin kuljum, filgħodu u/jew filgħaxija. Il-kapsuli għandhom jinbelgħu sħaħ mal-ilma.

Għal trabi u tfal li ma jistgħux jibilgħu l-kapsuli, il-kapsuli jistgħu jinfetħu u l-kontenut jiżdied mal-ħalib tat-trabi jew mal-meraq. Għal aktar informazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Użu konkomitanti ma' phenobarbital (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-kura bl-aċidu koliku għandha titwaqqaf jekk il-funzjoni epatoċellulari anormali, kif imkejla permezz tal-ħin prothrombin, ma titjiebx fi żmien 3 xhur minn meta tinbeda l-kura bl-aċidu koliku. Għandu jiġi osservat tnaqqis konkomitanti tal-aċidi biljari totali fl-awrina.

Il-kura għandha titwaqqaf qabel jekk ikun hemm indikazzjonijiet ċari ta' insuffiċjenza epatika severa.

Ipertrigliceridemija familjali

Pazjenti li jkunu għadhom kemm ġew dijanjostikati, jew bi storja fil-familja ta', ipertrigliceridemija familjali jista' jkollhom assorbiment qas tal-aċidu koliku mill-intestini. Id-doża tal-aċidu koliku għal pazjenti bi trigliceridemija familjali se jkollha tiġi stabbilita u tiġi aġġustata kif meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni bl-aċidu koliku u prodotti mediċinali jew ikel mogħtija b' mod konkomitanti.

Phenobarbital intwera li jżid l-ammont u t-trasformazzjoni tal-aċidu koliku u għalhekk għandu effett antagonistiku għall-azzjoni mixtieqa tal-aċidu koliku fil-pazjenti. Għalhekk l-użu ta' phenobarbital f' pazjenti li qed jirċievu kura bl-aċidu koliku huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

L-interazzjonijiet tal-aċidu koliku ma' mediċini oħra huma prinċipalment relatati ma' prodotti mediċinali li kapaċi jinterrompu ċ-ċirkulazzjoni enteroepatika tal-aċidi biljari, bħall-aġenti sekwestranti cholestyramine, colestipol, jew colesevelam. Antiaċidi b'bażi ta' aluminju ntwerew li jassorbu l-aċidi biljari *in vitro* u jistgħu jkunu mistennija li jnaqqsu l-livelli tal-aċidu koliku bl-istess mod bħall-aġenti sekwestranti tal-aċidu biljari. Jekk ikun meħtieġ l-użu ta' preparazzjoni li jkun fiha waħda minn dawn is-sustanzi, għandha tittiehed mill-inqas 5 sigħat qabel jew wara l-aċidu koliku.

Ciclosporin ibiddel il-farmakokinetika tal-aċidu koliku permezz tal-inibizzjoni tat-teħid epatiku u s-sekrezzjoni epatobiljari tal-aċidi biljari, kif ukoll permezz tal-farmakodinamika tiegħu billi jinibixxi l-kolesterol 7 α -hydroxylase. L-għoti flimkien għandu jiġi evitat. Jekk jitqies li l-għoti ta' ciclosporin ikun meħtieġ, il-livelli tal-aċidu biljari fis-serum u fl-awrina għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u d-doża tal-aċidu koliku tiġi aġġustata kif meħtieġ.

Estroġeni, kontraċettivi orali u clofibrate (u forsi sustanzi oħra li jbaxxu l-lipidi) jżidu s-sekrezzjoni tal-kolesterol fil-fwied u jinkoraġġixxu l-formazzjoni ta' ġebli tal-kolesterol fil-marrara u għalhekk jistgħu jinnewtralizzaw l-effikaċja tal-aċidu koliku. Kwalunkwe prodott mediċinali implikat f' kolestasi indotta mill-mediċina permezz tal-inibizzjoni tat-trasportaturi jista' jnaqqas l-effikaċja tal-kura bl-aċidu koliku meta dawn jingħataw flimkien. F'dawn il-każijiet, il-livelli tal-aċidu koliku fis-serum/bili għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u d-doża tiġi aġġustata kif meħtieġ.

L-effett tal-ikel fuq il-bijodisponibilità tal-aċidu koliku ma ġiex studjat. Hemm possibbiltà teoretika li l-ġhoti tal-ikel jista' jżid il-bijodisponibilità tal-aċidu koliku u jtejjeb it-tollerabilità. Huwa rakkomandat li l-aċidu koliku jittiehed mal-ikel (ara sezzjoni 4.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà mill-użu tal-aċidu koliku fuq nisa tqal. Ġew irrapportati tqaliet b'riżultati normali f'nisa li kienu qed jieħdu l-aċidu koliku.

Id-dejta limitata minn studji fuq l-annimali ma tindikax tossiċità riproduttiva diretta (ara sezzjoni 5.3). L-użu tal-aċidu koliku jista' jġi kkonidrat matul it-tqala jekk it-tabib iqis li l-benefiċċji għall-pazjenta jegħlbu r-riskju potenzjali.

Treddigh

Ma hemmx biżżejjed informazzjoni dwar it-tneħħija tal-aċidu koliku u l-metaboliti tiegħu fil-ħalib uman. Dejta disponibbli fuq l-annimali wriet li l-aċidu koliku jitneħħa fil-ħalib (ara sezzjoni 5.3). F'dozi terapewtiċi, l-ebda effetti fuq it-tarbija tat-twelid li qed titredda' ma huma antiċipati peress li l-espożizzjoni sistemika tal-omm li tkun qed tredda għall-aċidu koliku hija negligibbli (ara sezzjoni 5.2). L-aċidu koliku jista' jintuża waqt it-treddigh jekk it-tabib iqis li l-benefiċċji għall-pazjenta jegħlbu r-riskju potenzjali.

Fertilità

Ma hemm l-ebda dejta dwar l-effetti tal-aċidu koliku fuq il-fertilità. F'dozi terapewtiċi, l-ebda effett fuq il-fertilità ma huwa antiċipat.

4.7 Effetti fuq il-hila għas-sewqan u t-thaddim ta' magni

Ma sar l-ebda studju fuq l-effetti fuq il-hila biex jissuq u thaddem magni. L-aċidu koliku m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex jissuq jew thaddem magni .

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi fuq pazjenti (kemm adulti u tfal) li qed jirċievu l-aċidu koliku huma ġeneralment ħfief għal moderati fis-severità; ir-reazzjonijiet ewlenin osservati huma pprovduti fit-tabella hawn taħt. L-avvenimenti kienu tranżitorji u ġeneralment ma interferewx mat-terapija.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Abbażi ta' dejta minn provi kliniċi, ir-reazzjonijiet avversi fuq pazjenti (kemm adulti u tfal) li qed jirċievu l-aċidu koliku huma ġeneralment ħfief għal moderati fis-severità u huma pprovduti fit-tabella li ġejja.

Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fil-letteratura li l-frekwenza tagħhom mhijiex magħrufa huma rrapportati wkoll f'din it-tabella.

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Terminu Ppreferut	Frekwenza
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	Newropatija periferali ħafifa	Komuni
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	Dijarea Dardir ħafif Rifluss ħafif Dijarea moderata Esofagite ta' rifluss	Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	Suffeġra Żieda fit-transaminażi fis-serum Ġebbla fil-marrara	Komuni Mhux magħruf Mhux magħruf
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	Leżjonijiet fil-ġilda Ħakk	Komuni Mhux magħruf
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Telqa	Komuni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fil-letteratura huma ħakk u żieda fit-transaminażi fis-serum f' tifel/tifla waħda jew tnejn li kienu qed jirċievu kura b' dozi għoljin ta' aċidu koliku, madankollu, dawn ir-reazzjonijiet avversi sparixxew hekk kif id-doża tnaqqset. Id-dijarea hija wkoll magħrufa li sseħħ f' każijiet ta' doża eċċessiva bl-aċidu koliku. Il-ġebbla fil-marrara giet irrapportata wara kura fit-tul.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ġew irrapportati sintomi waqt episodji ta' doża eċċessiva (jew regimien eċċessivi ta' dożaġġ), fosthom dozi eċċessivi aċċidentali. Il-karatteristiċi kliniċi kienu limitati għal ħakk u dijarea. Testijiet fil-laboratorju wrew żieda fil-gamma glutamyltransferase (GammaGT) transaminażi fis-serum u fil-konċentrazzjonijiet tal-aċidu biljari fis-serum. It-tnaqqis tad-doża wassal għar-riżoluzzjoni tas-sinjali kliniċi u l-korrezzjoni tal-parametri anormali tal-laboratorju.

F'każ ta' doża eċċessiva l-pazjent għandu jiġi mmonitorjat u jirċievi kura sintomatika.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Terapija tal-bili u tal-fwied, preparazzjonijiet bl-aċidu biljari; Kodiċi ATC: A05AA03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Wara l-ġħoti tal-aċidu koliku isseħħ regolazzjoni 'l isfel tas-sinteżi tal-aċidu biljari u jkun hemm tnaqqis qawwi jew kważi l-għajbien komplet tal-aċidi biljari anormali. Flimkien mal-għajbien tal-metaboliti atipiċi tal-aċidu biljari, ikun hemm tnaqqis konsistenti u normalizzazzjoni fl-enzimi tal-

fwied fis-serum. Il-kura bl-aċidu koliku mill-ħalq tistimula t-tnixxija u s-sekrezzjoni tal-bili, tinibixxi l-produzzjoni u l-akkumulazzjoni ta' prekursori epatotossici u kolestatici tal-aċidu biljari u tiffaċilita l-assorbiment tax-xaħam mingħajr effetti sekondarji tossici f'dozi terapewtici.

Effetti farmakodinamici

Difetti kongeniti fis-sintesi primarja tal-aċidu biljari jinvolvu difetti kongenitali fl-enzimi primarji responsabbli għall-katalizzazzjoni ta' reazzjonijiet ewlenin fis-sintesi tal-aċidu koliku u l-aċidu chenodeoxycholic. Hemm diversi difetti fl-enzimi deskritti fil-letteratura. Uħud mid-difetti primarji jinkludu iżda mhux limitati għal:

- Defiċjenza ta' sterol 27-hydroxylase (li tippreżenta bħala CTX)
- Defiċjenza ta' AMACR
- Defiċjenza ta' CYP7A1

Il-kura bl-aċidu koliku esoġenu hija maħsuba biex tissostitwixxi l-aċidu biljari fiżjoloġiku f'każijiet ta' difetti kongeniti fis-sintesi tal-aċidu biljari. L-aċidu koliku huwa wieħed mill-aċidi biljari primarji fil-bniedem li fuqu jiddependu l-funzjonijiet fiżjoloġiċi essenzjali. L-għan tas-sostituzzjoni tal-aċidu koliku li jkun nieqes huwa sabiex jiġu restawrati l-funzjonijiet ewlenin ta' dan l-aċidu biljari li jikkonsistu fit-trasport tal-lipidi fil-forma ta' miċelli mħallta, l-attivazzjoni tal-ko-lipaži u d-diġestjoni u l-assorbiment tax-xaħam, l-assorbiment ta' vitamini li jinħallu fix-xaħam, u l-induzzjoni tal-fluss tal-bili, biex b'hekk tiġi evitata l-kolestasi.

L-azzjoni farmakodinamika tal-aċidu koliku hija l-inibizzjoni tal-feedback tas-sintesi ta' prodotti tossici mill-bijosintesi parzjali tal-aċidu biljari b'riżultat ta' imblukkar fil-passaġġ sintetiku normali tal-aċidu biljari. L-aċidu koliku jirregola 'l isfel il-bijosintesi tal-aċidu biljari permezz tal-attivazzjoni tar-riċettur farnesoid X, li jrażżan it-traskrizzjoni tal-gene CYP7A1 li jikkodifika l-kolesterol 7 α -hydroxylase, l-enzima li tillimita r-rata tas-sintesi tal-aċidu biljari. F'kull defiċjenza tal-aċidu biljari primarju minhabba difetti fl-enzimi fil-passaġġ bijosintetiku, in-nuqqas ta' aċidi biljari primarji jwassal għal kolestasi u l-akkumulazzjoni mhux ikkontrollata ta' prekursori ta' aċidi biljari tossici. Irraġuni għal terapija bl-aċidu koliku hija t-titjib tal-fluss tal-bili u l-assorbiment tax-xaħam u r-restawr tal-inibizzjoni ta' feedback fiżjoloġiku fuq is-sintesi tal-aċidu biljari, li dan inaqqas il-produzzjoni ta' prekursori ta' aċidi biljari tossici.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-istudju CAC-91-10-10, (Investigazzjoni tal-patogenezi ta' mard tal-fwied f'pazjenti b' difetti kongeniti fil-metaboliżmu tal-aċidu biljari) sar mill-1992-2009 biex jevalwa l-effikaċja terapewtika u s-sigurtà tal-aċidu koliku fil-kura ta' pazjenti b' difetti kongeniti identifikati fil-metaboliżmu tal-aċidu biljari. L-istudju kien b'disinn b'tikketta miftuħa, b'fergħa waħda, mhux randomizzat. Fl-istudju kliniku ħadu sehem total ta' 85 pazjent. Minn dawn il-85 pazjent, 52 ippreżentaw b'disturbi fis-sintesi tal-aċidu biljari primarju inkluż it-3 enzimi uniċi li ġejjin:

- Defiċjenza ta' sterol 27-hydroxylase (li tippreżenta bħala CTX; n=5)
- Defiċjenza ta' AMACR (n=1)
- Defiċjenza ta' CYP7A1 (n=1)

Total ta' 79 pazjent irċevew kura bl-aċidu koliku, li 49 minnhom kienu jbatu minn difett primarju f'enzima.

L-istudju CAC-002-01, (studju ta' kontinwazzjoni b'tikketta miftuħa, b'ċentru uniku, mhux randomizzat tal-kapsuli tal-aċidu koliku f'individwi b' difetti kongeniti fis-sintesi tal-aċidu biljari), kien il-kontinwazzjoni tal-istudju CAC-91-10-10 u beda fl-1 ta' Jannar 2010. L-istudju tlesta fil-31 ta' Lulju 2016. Dan segwa disinn b'tikketta miftuħa, b'fergħa unika, mhux randomizzat u kien jinkludi individwi eliġibbli li preċedement kienu irċevew l-aċidu koliku permezz ta' CAC-91-10-10 u CAC-001-01, u individwi li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati. L-effikaċja terapewtika u s-sigurtà tal-kura bl-aċidu koliku f'pazjenti b' difetti kongeniti fil-metaboliżmu tal-aċidu biljari kienu vvalutati. Total ta' 53 pazjent ħadu sehem fl-istudju kliniku u rċevew mill-inqas doża waħda ta' aċidu koliku; 22 (42%) qatt ma kienu ħadu trattament qabel, jiġifieri, irċevew l-ewwel doża ta' aċidu koliku waqt l-

istudju CAC-002-01. Mit-53 pazjent ittrattat, 41 (77%) ipprezentaw b' disturbi fis-sintesi tal-aċidu biljari primarja inkluż defićjenza ta' sterol 27-hydroxylase (li tipprezenta b'ħala CTX; n=8) u defićjenza ta' AMACR (n=1).

Fl-istudji kollha, ingħatat doġa ta' 10-15 mg/kg/kuljum.

L-effikaċja intweriet f'żewġ modi:

- (a) kura bl-aċidu koliku twassal għal titjib fil-funzjoni tal-fwied kif tidher minn titjib fil-valuri tat-test tal-funzjoni tal-fwied,
- (b) dejta minn *Fast Atom Bombardment-Mass Spectrometry* (FAB-MS) uriet effikaċja billi wriet li kura bl-aċidu koliku wasslet għal trażżin tal-aċidi biljari anormali fl-awrina li inizjalment kienu wasslu għad-dijanjosi.

Mill-pazjenti kollha li rċewew kura fl-Istudju CAC-91-10-10, 49 pazjent ipprezentaw b' difett f' enzima waħda. F'dan is-sett ta' pazjenti, madwar kwart kellhom anqas minn 6 xhur jew l-aktar li setgħu kellhom hu ta' 6 xhur waqt id-dijanjosi, u madwar terz kellhom bejn is-7 u 36 xahar. Fuq medja, il-pazjenti f'dan is-sottogrupp kellhom 3 snin fil-bidu tal-kura, l-etajiet minimi u massimi kienu ta' 0 u 14-il sena, rispettivament.

Fl-Istudju CAC-002-01, l-età medja tal-pazjenti fil-linja bażi kienet ta' 9.0 snin, b'etajiet li jvarjaw minn 0.1 sa 35.6 snin. Ħafna drabi l-pazjenti affettwati jipprezentaw b'komorbidity sinifikanti, fosthom indeboliment tas-CNS, li mhux se jkunu ttrattati billi jiġu indirizzati l-effetti tad-difetti fil-bili.

Minn 49 pazjent b' difett f' enzima waħda li kienu rċewew kura fl-Istudju CAC-91-10-10 u kienu ġew inklużi fl-analiżi tas sigurtà, 42 kellhom mill-inqas valutazzjoni waħda qabel u wara l-kura għall-aċidi biljari fl-awrina u testijiet tal-funzjoni tal-fwied; it-tul u l-piż u kienu nklużi fl-analiżi tal-effikaċja primarja.

Mit-52 pazjent deskritti fuq li ħadu sehem fl-Istudju CAC-91-10-10 matul il-perjodu tal-istudju ta' 17-il sena, 6 mietu, 3 ma kellhom l-ebda evidenza ta' kura, 4 temmew l-istudju, 10 ma kienu disponibbli għal segwitu, u għal wieħed, l-irkupru tad-dejta ma kienx ta' suċċess.

Mill-41 pazjent deskritti fuq li kienu rċewew kura fl-Istudju CAC-002-01, 13-il patients waqfu, 8 minħabba AEs, 1 minħabba nuqqas/telf tal-effikaċja, 1 ma baqax jiġi segwit, u 3 irtiraw il-kunsens.

Fl-Istudju CAC-91-10-10, l-analiżi tal-effikaċja wriet li l-kura bl-aċidu koliku tejbet b' mod sinifikanti (jiġifieri naqqset) it-tneħħija tal-aċidu biljari fl-awrina f' pazjenti b' difetti f' enzim uniku. Fil-gruppi ta' difetti individwali deher ukoll titjib ġenerali fil-grad tal-aċidi biljari atipici fl-awrina. F' pazjenti b' CTX (N=3), aċidi biljari fl-awrina fil-linja bażi kienu normali għal pazjent wieħed u elevati għal 2 pazjenti, elevati għall-pazjenti kollha fl-aġħar analiżi ta' wara t-trattament, u normali fl-aħjar valutazzjoni ta' wara l-linja bażi għat-3 pazjenti kollha. Transaminases fis-serum kienu taħt l-ULN għal pazjent wieħed u elevati (≥ 2 darbiet l-ULN) għal 2 pazjenti fil-linja bażi, kienu elevati għal 2 pazjenti fl-aġħar analiżi ta' wara l-linja bażi iżda kienu taħt l-ULN għat-3 pazjenti kollha fl-aħjar analiżi ta' wara t-trattament.

L-analiżi tal-effikaċja wriet ukoll li l-kura bl-aċidu koliku tejbet b' mod sinifikanti l-valuri ALT u AST għal pazjenti stratifikati b' difetti f' enzim uniku. Fir-rigward tad-dijanjosi primarja, intwera tibdil lejn titjib fil-valuri ALT u AST fil-gruppi ta' difetti individwali.

Fl-Istudju CAC-002-01 għall-pazjenti globali b' difetti f' enzima waħda, l-aċidi biljari fl-awrina u t-transaminases fis-serum ma nbidlux b' mod sinifikanti mil-linja bażi sal-aġħar valur ta' wara l-linja bażi. Bidliet statistikament sinifikanti kienu osservati fil-linja bażi sal-aħjar analiżi ta' wara l-linja bażi ta' aċidi biljari fl-awrina, bi tnaqqis sostanzjali f' anormalità ovsji, sinifikanti u ħfief kif ukoll zidiet fl-ispettri normali. Titjib statistikament sinifikanti kien osservat ukoll fil-linja bażi sal-aħjar analiżi ta' wara l-linja bażi ta' transaminases fis-serum. It-tul u l-piż urew titjib simili. Il-valuri medji tal-

bilirubina totali baqgħu stabbli fl-analiżi tal-valur mil-linja bażi sal-agħar valur wara l-linja bażi u naqsu fl-analiżi tal-linja bażi sal-aħjar analiżi wara l-linja bażi.

Fost is-sottogrupp ta' pazjenti b'CTX (n=8), 3 qalbu minn CAC-91-10-10 u kienu fuq trattament ta' aċidu koliku fil-bidu tal-istudju. Il-5 pazjenti li fadal qatt ma kienu ħadu trattament qabel. L-aċidi biljari fl-awrina kienu normali għall-pazjenti kollha (100%) fil-linja bażi u l-agħar valutazzjonijiet ta' wara l-linja bażi, u għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti (88%) fl-aħjar valutazzjoni ta' wara l-linja bażi; pazjent wieħed (12%) kellu zieda żgħira ta' aċidi biljari fl-awrina fl-aħjar valutazzjoni ta' wara l-linja bażi. It-transaminases fis-serum kienu taħt l-ULN għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti (71-100%) fil-linja bażi u għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti (86%) fl-agħar valutazzjoni ta' wara l-linja bażi u għall-pazjenti kollha (100%) fl-aħjar valutazzjoni ta' wara l-linja bażi.

Popolazzjoni pedjatrika

L-esperjenza klinika rrappurtata hija minn popolazzjoni ta' pazjenti b' disturbi fis-sintesi primarja tal-aċidu biljari li prinċipalment tinkludi trabi minn età ta' xahar, tfal u adolexxenti.

Informazzjoni oħra

Dan il-prodott mediċinali kien awtorizzat taħt 'ċirkostanzi ta' eċċezzjoni'. Dan ifisser li minħabba li l-marda hija rari u għal raġunijiet etiċi kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida dwar din il-mediċina kull sena u dan il-fuljett ser jiġi aggornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Id-distribuzzjoni u l-effetti farmakoloġiċi tal-aċidi biljari bħall-aċidu koliku huma prinċipalment limitati għaċ-ċirkolazzjoni enteroepatika, li tinkludi l-musrana, il-vina portali, il-fwied u l-passaġġ biljari.

L-aċidu koliku li jingħata mill-ħalq jiġi assorbit permezz ta' diffużjoni passiva tul il-passaġġ gastro-intestinali. Ladarba jiġi assorbit, l-aċidu koliku esoġenuż jidhol fl-aċidu biljari li jkun hemm fil-ġisem u jgħaddi minn bosta ċikli ta' ċirkolazzjoni enteroepatika. L-aċidu koliku jgħaddi fil-fwied mid-demmi portali, li fih jintrabat b' mod moderat mal-albumina. Fil-fwied, l-aċidu koliku jiġi estratt mid-demmi portali permezz ta' bosta mekkaniżmi, inkluż diffużjoni passiva u trasportaturi. Fil-fwied, l-aċidu koliku jiġi amidat fi proporzjonijiet speċifiċi għall-ispeċi, bil-glicina u jew tawrina, f' forma aktar konjugata u idrofilika. L-aċidu koliku konjugat jitneħħa fil-bili u jgħaddi fil-musrana ż-żgħira fejn, flimkien ma' komponenti oħra tal-bili, iwettaq il-funzjoni diġestiva prinċipali tiegħu. L-aċidu koliku konjugat jiġi assorbit fl-ileu permezz ta' trasportaturi, jgħaddi lura fil-fwied, u jidhol f' ċiklu ieħor ta' ċirkolazzjoni enteroepatika.

Kwalunkwe aċidu koliku konjugat li ma jiġix assorbit fl-ileu jgħaddi fil-musrana t' isfel fejn jista' jgħaddi minn metabolizmu batterjali, prinċipalment dekonjugazzjoni u 7-dehydroxylation. L-aċidu koliku dekonjugat u deoxycholic acid, il-prodott ta' 7-dehydroxylation, jiġu assorbiti b' mod passiv fil-musrana t' isfel u jingħarru lura fil-fwied mid-demmi portali, fejn isseħħ rikongugazzjoni. B'dan il-mod il-maġġoranza vasta tal-ammont tal-aċidu biljari tiġi konservata u tgħaddi minn bosta ċikli matul it-teħid tal-ikel. Kwalunkwe aċidu koliku li ma jiġix assorbit jiġi eliminat fl-ippurgar, jew mhux mibdul jew wara deidrossilazzjoni permezz ta' metabolizmu batterjali.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma sar l-ebda studju formali qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà; madankollu, dejta fil-letteratura tindika li abbażi ta' studji ta' sigurtà farmakoloġika, tossiċità minn dożi ripetuti, ġenotossiċità, potenzjal karċinoġeniku, tossiċità għar-riproduzzjoni, ma hemm l-ebda periklu speċjali għall-bniedem.

Hemm għadd limitat ta' studji li wrew li l-aċidu koliku li jingħata mill-ħalq għal 26 ġimgħa f'dozi li jkun sustanzjalment oġġla mid-doża terapewtika, kien ittollerat sew fl-animali bl-ebda mwiet, l-ebda effett fuq il-piż tal-ġisem jew fuq il-konsum tal-ikel u l-ebda evidenza ta' sejbiet makroskopiċi jew mikroskopiċi sinifikanti fil-fwied. Fi studji b'dozi ripetuti, l-effetti tal-aċidu koliku rrapportati b'mod frekwenti kienu jinkludu tnaqqis fil-piż tal-ġisem, dijarea u ħsara fil-fwied b'transaminażi elevati għalkemm dawn huma meqjusa li huma marbuta mal-effetti farmakoloġiċi fil-metabolizmu tal-aċidu biljari. Fi studji b'dozi ripetuti li fihom l-aċidu koliku ingħata flimkien mal-kolesterol kienu rrapportati żieda fil-piż tal-fwied u ġebli fil-marrara.

Żieda żgħira fil-pressure tad-demem kienet evidenti fil-firien wara 30 jum ta' aċidu koliku f'madwar 4 darbiet id-doża terapewtika b'żieda fir-rispons vażokostriktur għal noradrenaline, flimkien ma' tnaqqis fil-livelli ta' aldosterone u żieda fil-corticosterone, iżda ma ġie osservat l-ebda sinjal kliniku avvers.

L-aċidu koliku mhuwiex mutaġeniku; madankollu, l-ġhoti tal-aċidu koliku flimkien ma' karċinoġeni magħrufa wera żieda fil-formazzjoni ta' tumuri meta mqabbla mal-karċinoġenu magħruf waħdu. Dan wassal għall-identifikazzjoni tal-aċidu koliku bħala promotur ta' tumuri, meqjus li dan isir permezz tal-iperproliferazzjoni tal-epitelju tal-kolorektum fil-preżenza ta' aċidi biljari sekondarji.

L-ġhoti ta' doża unika ta' aċidu koliku ġol-vina lil nagħaġ tqal tard fit-tqala wera espożizzjoni sistemika tal-aċidu koliku fil-fetu bl-ebda effett kemm fuq l-omm kif ukoll fuq il-feti minbarra żieda fil-ħlas bikri. Ir-rilevanza tad-dejta fuq l-animali fir-rigward tas-sigurtà ta' terapija bl-aċidu koliku mhijiex ċerta minħabba l-varjabbiltà kbira magħrufa tal-omeostażi tal-aċidu biljari bejn l-animali. L-alkoħol tal-bili biljari u l-aċidi biljari juru diversità strutturali notevoli fost l-ispeċi tal-animali.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Silicified microcrystalline cellulose
Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula ta' 50 mg

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Red iron oxide (E172)

Linka għall-istampar

Shellac Glaze (E904)
Propylene Glycol (E1520)
Strong Ammonia Solution (E527)
Potassium Hydroxide (E525)
Iron Oxide iswed (E172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Ladarba l-flixkun jinfetaħ, il-prodott mediċinali għandu jintuża fi żmien 3 xhur.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f' temperatura ta' aktar minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Flixxun abjad tal-HDPE ta' 185 ml issiġillat permezz ta' induzzjoni b'għeluq abjad, rezistenti għat-tfal ta' 38 mm li jikkonsisti minn tapp imħaffer bil-kamin tal-HDPE u folja ssiġillata permezz ta' induzzjoni (kartun, xema' u fojl tal-aluminju).
Daqsijiet tal-pakkett: 90 kapsula.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Użu fil-popolazzjoni pedjatrika

Għal trabi u tfal li ma jistgħux jibilgħu l-kapsuli, il-kapsuli jistgħu jinfethu bil-mod u l-kontenut jithallat mal-ikel. Għal trabi żgħar, il-kontenut jista' jithallat mal-ħalib tat-tfal, mal-ħalib tas-sider li jkun gie espress jew mal-puree tal-frott u għal trabi u tfal taħt is-6 snin, jithallat ma' ikel artab bħal patata maxx jew puree tat-tuffieħ. It-taħlita għandha tingħata immedjament wara li tiġi ppreparata. It-taħlit tal-kontenut tal-kapsula huwa maħsub biex jaħbi kwalunkwe toġhma spjaċevoli minħabba li l-kapsuli jkunu nfethu iżda ma hemm l-ebda dejta disponibbli dwar il-kompatibilità jew it-toġhma. Il-kontenut tal-kapsula se jibqa' bħala granuli rqaq fil-ħalib jew fl-ikel.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/895/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI

20 Novembru, 2015

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

<{JJ xahar SSSS}>

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kolbam 250 mg kapsuli ibsin.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 250 mg ta' aċidu koliku.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMACEWTIKA

Kapsula iebsa.

Kapsula ta' 250 mg: Kapsula b'daqs numru 0 b'għatu u korp abjad (marka sewda "ASK002" u "250mg"). Il-kapsuli fihom trab abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kolbam huwa indikat għall-kura ta' difetti kongeniti fis-sintesi tal-aċidu biljari primarja fi trabi, fi tfal ,fl-adoloxxenti li għandhom bejn xahar sa 18-il sena u fl-adulti dovuti għal defiċjenzi fi Sterol 27-hydroxylase li jipprezenta ruħu bħala cerebrotendinous xanthomatosis, CTX), 2- (or α -) methylacyl-CoA racemase (AMACR) jew Kolesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Il-kura għandha tinbeda u għandha tkun immonitorjata minn tobbja, inklużi pedjatriċi li għandhom esperjenza fit-trattament ta' defiċjenzi speċifiċi.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata għall-aċidu koliku għall-kura ta' difetti kongeniti fis-sintesi primarja tal-aċidu biljari hija ta' 10-15 mg/kg kuljum, jew bħala doża unika kuljum jew f'doži maqsumin, kemm għal pazjenti adulti u kif ukoll għal dawg pedjatriċi. Sussegwentement id-doża għandha tiġi titrata għall-effett mixtieq iżda m'għandhiex taqbeż massimu ta' 15 mg/kg/kuljum.

Fejn id-doża kkalkolata ma tkunx multipla ta' 50, għandha tintgħażel l-eqreb doża taht il-massimu ta' 15 mg/kg/kuljum, sakemm din tkun biżżejjed biex trażżan l-aċidi biljari fl-awrina. Jekk le, għandha tintgħażel id-doża oghla li jmiss.

Inizjalment, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati kull 3 xhur matul l-ewwel sena u mbagħad kull 6 xhur matul it-tliet snin sussegwenti u kull sena wara dan. Fil-każ ta' nuqqas persistenti ta' rispons

terapewtiku għal monoterapija bl-aċidu koliku, għandhom jiġi kkunsidrati għażliet oħra ta' kura, ara sezzjoni 4.4.

Matul il-bidu tat-terapija u l-aġġustament tad-doża, il-livelli tal-aċidu biljari fis-serum u fl-awrina għandhom jiġu mmonitorjati b' mod intensiv permezz ta' tekniki analitiċi adegwati. Għandhom jiġu stabbiliti l-koncentrazzjonijiet tal-metaboliti anormali tal-aċidu biljari sussegwentement sintetizzati. Għandha tintgħażel l-aktar doża baxxa ta' aċidu koliku li b' mod effettiv tnaqqas il-metaboliti tal-aċidu biljari kemm jista' jkun iż-żero.

Il-pazjenti li rċevew kura preċedenti b' aċidi biljari oħra jew bi preparazzjonijiet oħra ta' aċidu koliku għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib bl-istess mod matul il-bidu tal-kura b' Kolbam. Id-doża għandha tiġi aġġustata kif xieraq, kif deskritt hawn fuq.

Il-parametri tal-fwied għandhom ukoll jiġu mmonitorjati. Żidiet fl-istess hin tal-gamma glutamyltransferase (Gamma GT) fis-serum, alanine aminotransferase (ALT) u/jew aċidi biljari fis-serum 'il fuq mil-livelli normali jistgħu jindikaw doża eċċessiva. Żidiet temporanji fit-transaminaži fil-bidu tal-kura bl-aċidu koliku ġew osservati u ma jindikawx il-htieġa għal tnaqqis tad-doża jekk il-Gamma GT ma jkunx għoli u jekk il-livelli tal-aċidu biljari fis-serum ikunu qed jonqsu jew ikunu fil-medda normali.

Wara l-perjodu tal-bidu, il-parametri tal-aċidi biljari fis-serum u fl-awrina (bl-użu ta' tekniki analitiċi adegwati) u fil-fwied għandhom jiġu stabbiliti għallinqas kull sena, u d-doża għadha tiġi aġġustata kif xieraq. Għandhom isiru investigazzjonijiet addizzjonali jew aktar frekwenti biex it-terapija tiġi mmonitorjata matul perjodi ta' tkabbir mgħaġġel, mard konkonnittanti u tqala (ara sezzjoni 4.6).

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b' ipertrigliceridemija familjali

Pazjenti li jkunu għadhom kemm ġew dijanjostikati jew bi storja fil-familja ta' ipertrigliceridemija familjali huma mistennija li ma tantx jassorbu l-aċidu koliku fl-intestini. Id-doża tal-aċidu koliku għal pazjenti b' ipertrigliceridemija familjali se jkollha tiġi stabbilita u aġġustata kif meħtieġ; jista' jkun hemm il-htieġa ta' doża oghla biex trażżan l-aċidi biljari fl-awrina (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-aċidu koliku fi trabi tat-twelid ta' età ta' anqas minn xahar ma ġewx determinati s'issa.

Dejta mhux disponibbli.

Pazjenti anzjani ('il fuq minn 65 sena)

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-aċidu koliku f'pazjenti anzjani ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Indeboliment renali

Dejta mhux disponibbli għal pazjenti b' indeboliment renali. Madankollu, dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa u d-doża tal-aċidu koliku għandha tiġi titrata b' mod individwali.

Indeboliment epatiku

Il-maġġoranza tal-pazjenti b' difetti kongeniti fil-metaboliżmu tal-aċidu biljari pprezentaw b' ċertu grad ta' indeboliment epatiku fil-hin tad-dijanjosi; f' hafna mill-pazjenti, l-indeboliment epatiku tjiieb jew irriżolva bil-kura. Id-doża tal-aċidu koliku għandha tiġi aġġustata b' mod individwali.

Ma hemm l-ebda dejta disponibbli dwar kura bl-aċidu koliku f' pazjenti b' difetti kongeniti fil-metaboliżmu tal-aċidu biljari li għandhom indeboliment epatiku li mhux relatat mal-marda primarja tagħhom. Fin-nuqqas ta' esperjenza klinika f' pazjenti b' hawn, ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar l-aġġustament tad-doża. Pazjenti b' indeboliment epatiku li mhux relatat mal-marda primarja tagħhom li jirċievu kura bl-aċidu koliku jiġu mmonitorjati mill-qrib.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Huwa rakkomandat li l-aċidu koliku jittiehed mal-ikel (ara sezzjoni 4.5) f' madwar l-istess ħin kuljum, filgħodu u/jew filgħaxija. Il-kapsuli għandhom jinbelgħu sħaħ mal-ilma.

Għal trabi u tfal li ma jistgħux jibilgħu l-kapsuli, il-kapsuli jistgħu jinfetħu u l-kontenut jiżdied mal-ħalib tat-trabi jew mal-meraq. Għal aktar informazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Użu konkomitanti ma' phenobarbital (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-kura bl-aċidu koliku għandha titwaqqaf jekk il-funzjoni epatoċellulari anormali, kif imkejla permezz tal-ħin prothrombin, ma titjiebx fi żmien 3 xhur minn meta tinbeda l-kura bl-aċidu koliku. Għandu jiġi osservat tnaqqis konkomitanti tal-aċidi biljari totali fl-awrina.

Il-kura għandha titwaqqaf qabel jekk ikun hemm indikazzjonijiet ċari ta' insuffiċjenza epatika severa.

Ipertrigliceridemija familjali

Pazjenti li jkunu għadhom kemm ġew dijanjostikati, jew bi storja fil-familja ta', ipertrigliceridemija familjali jista' jkollhom assorbiment qas tal-aċidu koliku mill-intestini. Id-doża tal-aċidu koliku għal pazjenti bi trigliceridemija familjali se jkollha tiġi stabbilita u tiġi aġġustata kif meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni bl-aċidu koliku u prodotti mediċinali jew ikel mogħtija b' mod konkomitanti.

Phenobarbital intwera li jżid l-ammont u t-trasformazzjoni tal-aċidu koliku u għalhekk għandu effett antagonistiku għall-azzjoni mixtieqa tal-aċidu koliku fil-pazjenti. Għalhekk l-użu ta' phenobarbital f'pazjenti li qed jirċievu kura bl-aċidu koliku huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

L-interazzjonijiet tal-aċidu koliku ma' mediċini oħra huma prinċipalment relatati ma' prodotti mediċinali li kapaċi jinterrompu ċ-ċirkulazzjoni enteroepatika tal-aċidi biljari, bħall-aġenti sekwestranti cholestyramine, colestipol, jew colesevelam. Antiaċidi b'bażi ta' aluminju ntwerew li jassorbu l-aċidi biljari *in vitro* u jistgħu jkunu mistennija li jnaqqsu l-livelli tal-aċidu koliku bl-istess mod bħall-aġenti sekwestranti tal-aċidu biljari. Jekk ikun meħtieġ l-użu ta' preparazzjoni li jkun fiha waħda minn dawn is-sustanzi, għandha tittiehed mill-inqas 5 sigħat qabel jew wara l-aċidu koliku.

Ciclosporin ibiddel il-farmakokinetika tal-aċidu koliku permezz tal-inibizzjoni tat-teħid epatiku u s-sekrezzjoni epatobiljari tal-aċidi biljari, kif ukoll permezz tal-farmakodinamika tiegħu billi jinibixxi l-kolesterol 7 α -hydroxylase. L-għoti flimkien għandu jiġi evitat. Jekk jitqies li l-għoti ta' ciclosporin ikun meħtieġ, il-livelli tal-aċidu biljari fis-serum u fl-awrina għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u d-doża tal-aċidu koliku tiġi aġġustata kif meħtieġ.

Estroġeni, kontraċettivi orali, u clofibrate (u forsi sustanzi oħra li jbaxxu l-lipidi) jżidu s-sekrezzjoni tal-kolesterol fil-fwied u jinkoraġġixxu l-formazzjoni ta' ġebli tal-kolesterol fil-marrara u għalhekk jistgħu jinnewtralizzaw l-effikaċja tal-aċidu koliku. Kwalunkwe prodott mediċinali implikat f'kolestasi indotta mill-mediċina permezz tal-inibizzjoni tat-trasportaturi jista' jnaqqas l-effikaċja tal-kura bl-aċidu koliku meta dawn jingħataw flimkien. F'dawn il-każijiet, il-livelli tal-aċidu koliku fis-serum/bili għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u d-doża tiġi aġġustata kif meħtieġ.

L-effett tal-ikel fuq il-bijodisponibilità tal-aċidu koliku ma ġiex studjat. Hemm possibbiltà teoretika li l-ġhoti tal-ikel jista' jżid il-bijodisponibilità tal-aċidu koliku u jtejjeb it-tollerabilità. Huwa rakkomandat li l-aċidu koliku jittiehed mal-ikel (ara sezzjoni 4.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà mill-użu tal-aċidu koliku fuq nisa tqal. Ġew irrapportati tqaliet b'riżultati normali f'nisa li kienu qed jieħdu l-aċidu koliku.

Id-dejta limitata minn studji fuq l-annimali ma tindikax tossiċità riproduttiva diretta (ara sezzjoni 5.3). L-użu tal-aċidu koliku jista' jġi kkunsidrat matul it-tqala jekk it-tabib iqis li l-benefiċċji għall-pazjenta jegħlbu r-riskju potenzjali.

Treddigh

Ma hemmx biżżejjed informazzjoni dwar it-tneħħija tal-aċidu koliku u l-metaboliti tiegħu fil-ħalib uman. Dejta disponibbli fuq l-annimali wriet li l-aċidu koliku jitneħħa fil-ħalib (ara sezzjoni 5.3). F'dozi terapewtiċi, l-ebda effetti fuq it-tarbija tat-twelid li qed titredda' ma huma antiċipati peress li l-espożizzjoni sistemika tal-omm li tkun qed tredda għall-aċidu koliku hija negligibbli (ara sezzjoni 5.2). L-aċidu koliku jista' jintuża waqt it-treddigh jekk it-tabib iqis li l-benefiċċji għall-pazjenta jegħlbu r-riskju potenzjali.

Fertilità

Ma hemm l-ebda dejta dwar l-effetti tal-aċidu koliku fuq il-fertilità. F'dozi terapewtiċi, l-ebda effett fuq il-fertilità ma huwa antiċipat.

4.7 Effetti fuq il-hila għas-sewqan u t-tħaddim ta' magni

Ma sar l-ebda studju fuq l-effetti fuq il-hila biex jissuq u tħaddem magni. L-aċidu koliku m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex jissuq jew tħaddem magni .

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi fuq pazjenti (kemm adulti u tfal) li qed jirċievu l-aċidu koliku huma ġeneralment ħfief għal moderati fis-severità; ir-reazzjonijiet ewlenin osservati huma pprovduti fit-tabella hawn taħt. L-avvenimenti kienu tranżitorji u ġeneralment ma interferewx mat-terapija.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Abbażi ta' dejta minn provi kliniċi, ir-reazzjonijiet avversi fuq pazjenti (kemm adulti u tfal) li qed jirċievu l-aċidu koliku huma ġeneralment ħfief għal moderati fis-severità u huma pprovduti fit-tabella li ġejja.

Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fil-letteratura li l-frekwenza tagħhom mhijiex magħrufa huma rrapportati wkoll f'din it-tabella.

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Terminu Ppreferut	Frekwenza
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	Newropatija periferali ħafifa	Komuni
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	Dijarea Dardir ħafif Rifluss ħafif Dijarea moderata Esofagite ta' rifluss	Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	Suffejra Żieda fit-transaminażi fis-serum Ġebbla fil-marrara	Komuni Mhux magħruf Mhux magħruf
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	Leżjonijiet fil-ġilda Ħakk	Komuni Mhux magħruf
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Telqa	Komuni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fil-letteratura huma ħakk u żieda fit-transaminażi fis-serum f' tifel/tifla waħda jew tnejn li kienu qed jirċievu kura b' dozi għoljin ta' aċidu koliku, madankollu, dawn ir-reazzjonijiet avversi sparixxew hekk kif id-doża tnaqqset. Id-dijarea hija wkoll magħrufa li sseħħ f' każijiet ta' doża eċċessiva bl-aċidu koliku.

Il-ġebbla fil-marrara giet irrapportata wara kura fit-tul.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ġew irrapportati sintomi waqt episodji ta' doża eċċessiva (jew regimien eċċessivi ta' dożaġġ), fosthom dozi eċċessivi aċċidentali. Il-karatteristiċi kliniċi kienu limitati għal ħakk u dijarea. Testijiet fil-laboratorju wrew żieda fil-gamma glutamyltransferase (GammaGT) transaminażi fis-serum u fil-koncentrazzjonijiet tal-aċidu biljari fis-serum. It-tnaqqis tad-doża wassal għar-riżoluzzjoni tas-sinjali kliniċi u l-korrezzjoni tal-parametri anormali tal-laboratorju.

F'każ ta' doża eċċessiva l-pazjent għandu jiġi mmonitorjat u jirċievi kura sintomatika.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Terapija tal-bili u tal-fwied, preparazzjonijiet bl-aċidu biljari; Kodiċi ATC: A05AA03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Wara l-ġħoti tal-aċidu koliku isseħħ regolazzjoni 'l isfel tas-sinteżi tal-aċidu biljari u jkun hemm tnaqqis qawwi jew kważi l-għajbien komplet tal-aċidi biljari anormali. Flimkien mal-għajbien tal-metaboliti atipiċi tal-aċidu biljari, ikun hemm tnaqqis konsistenti u normalizzazzjoni fl-enzimi tal-

fwied fis-serum. Il-kura bl-aċidu koliku mill-ħalq tistimula t-tnixxija u s-sekrezzjoni tal-bili, tinibixxi l-produzzjoni u l-akkumulazzjoni ta' prekursori epatotossici u kolestatici tal-aċidu biljari u tiffaċilita l-assorbiment tax-xaħam mingħajr effetti sekondarji tossici f'dozi terapewtici.

Effetti farmakodinamici

Difetti kongeniti fis-sintesi primarja tal-aċidu biljari jinvolvu difetti kongenitali fl-enzimi primarji responsabbli għall-katalizzazzjoni ta' reazzjonijiet ewlenin fis-sintesi tal-aċidu koliku u l-aċidu chenodeoxycholic. Hemm diversi difetti fl-enzimi deskritti fil-letteratura. Uħud mid-difetti primarji jinkludu iżda mhux limitati għal:

- Defiċjenza ta' sterol 27-hydroxylase (li tippreżenta bħala CTX)
- Defiċjenza ta' AMACR
- Defiċjenza ta' CYP7A1

Il-kura bl-aċidu koliku esoġenu hija maħsuba biex tissostitwixxi l-aċidu biljari fiżjoloġiku f'każijiet ta' difetti kongeniti fis-sintesi tal-aċidu biljari. L-aċidu koliku huwa wieħed mill-aċidi biljari primarji fil-bniedem li fuqu jiddependu l-funzjonijiet fiżjoloġiċi essenzjali. L-għan tas-sostituzzjoni tal-aċidu koliku li jkun nieqes huwa sabiex jiġu restawrati l-funzjonijiet ewlenin ta' dan l-aċidu biljari li jikkonsistu fit-trasport tal-lipidi fil-forma ta' miċelli mħallta, l-attivazzjoni tal-ko-lipaži u d-diġestjoni u l-assorbiment tax-xaħam, l-assorbiment ta' vitamini li jinħallu fix-xaħam, u l-induzzjoni tal-fluss tal-bili, biex b'hekk tiġi evitata l-kolestasi.

L-azzjoni farmakodinamika tal-aċidu koliku hija l-inibizzjoni tal-feedback tas-sintesi ta' prodotti tossici mill-bijosintesi parzjali tal-aċidu biljari b'riżultat ta' imblukkar fil-passaġġ sintetiku normali tal-aċidu biljari. L-aċidu koliku jirregola 'l isfel il-bijosintesi tal-aċidu biljari permezz tal-attivazzjoni tar-riċettur farnesoid X, li jrażżan it-traskrizzjoni tal-gene CYP7A1 li jikkodifika l-kolesterol 7 α -hydroxylase, l-enzima li tillimita r-rata tas-sintesi tal-aċidu biljari. F'kull defiċjenza tal-aċidu biljari primarju minhabba difetti fl-enzimi fil-passaġġ bijosintetiku, in-nuqqas ta' aċidi biljari primarji jwassal għal kolestasi u l-akkumulazzjoni mhux ikkontrollata ta' prekursori ta' aċidi biljari tossici. Irraġuni għal terapija bl-aċidu koliku hija t-titjib tal-fluss tal-bili u l-assorbiment tax-xaħam u r-restawr tal-inibizzjoni ta' feedback fiżjoloġiku fuq is-sintesi tal-aċidu biljari, li dan inaqqas il-produzzjoni ta' prekursori ta' aċidi biljari tossici.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-istudju CAC-91-10-10, (Investigazzjoni tal-patogenezi ta' mard tal-fwied f'pazjenti b' difetti kongeniti fil-metaboliżmu tal-aċidu biljari) sar mill-1992-2009 biex jevalwa l-effikaċja terapewtika u s-sigurtà tal-aċidu koliku fil-kura ta' pazjenti b' difetti kongeniti identifikati fil-metaboliżmu tal-aċidu biljari. L-istudju kien b'disinn b'tikketta miftuħa, b'fergħa waħda, mhux randomizzat. Fl-istudju kliniku ħadu sehem total ta' 85 pazjent. Minn dawn il-85 pazjent, 52 ippreżentaw b'disturbi fis-sintesi tal-aċidu biljari primarju inkluż it-3 enzimi uniċi li ġejjin:

- Defiċjenza ta' sterol 27-hydroxylase (li tippreżenta bħala CTX; n=5)
- Defiċjenza ta' AMACR (n=1)
- Defiċjenza ta' CYP7A1 (n=1)

Total ta' 79 pazjent irċevew kura bl-aċidu koliku, li 49 minnhom kienu jbatu minn difett primarju f'enzima.

L-istudju CAC-002-01, (studju ta' kontinwazzjoni b'tikketta miftuħa, b'ċentru uniku, mhux randomizzat tal-kapsuli tal-aċidu koliku f'individwi b' difetti kongeniti fis-sintesi tal-aċidu biljari), kien il-kontinwazzjoni tal-istudju CAC-91-10-10 u beda fl-1 ta' Jannar 2010. L-istudju tlesta fil-31 ta' Lulju 2016. Dan segwa disinn b'tikketta miftuħa, b'fergħa unika, mhux randomizzat u kien jinkludi individwi eliġibbli li preċedement kienu irċevew l-aċidu koliku permezz ta' CAC-91-10-10 u CAC-001-01, u individwi li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati. L-effikaċja terapewtika u s-sigurtà tal-kura bl-aċidu koliku f'pazjenti b' difetti kongeniti fil-metaboliżmu tal-aċidu biljari kienu vvalutati. Total ta' 53 pazjent ħadu sehem fl-istudju kliniku u rċevew mill-inqas doża waħda ta' aċidu koliku; 22 (42%) qatt ma kienu ħadu trattament qabel, jiġifieri, irċevew l-ewwel doża ta' aċidu koliku waqt l-

istudju CAC-002-01. Mit-53 pazjent ittrattat, 41 (77%) ipprezentaw b' disturbi fis-sintesi tal-aċidu biljari primarja inkluż deficijenza ta' sterol 27-hydroxylase (li tipprezenta b'ħala CTX; n=8) u deficijenza ta' AMACR (n=1).

Fl-istudji kollha, ingħatat doża ta' 10-15 mg/kg/kuljum.

L-effikaċja intweriet f'żewġ modi:

- (a) kura bl-aċidu koliku twassal għal titjib fil-funzjoni tal-fwied kif tidher minn titjib fil-valuri tat-test tal-funzjoni tal-fwied,
- (b) dejta minn *Fast Atom Bombardment-Mass Spectrometry* (FAB-MS) uriet effikaċja billi wriet li kura bl-aċidu koliku wasslet għal trażżin tal-aċidi biljari anormali fl-awrina li inizjalment kienu wasslu għad-dijanjosi.

Mill-pazjenti kollha li rċevew kura fl-Istudju CAC-91-10-10, 49 pazjent ipprezentaw b' difett f' enzima waħda. F'dan is-sett ta' pazjenti, madwar kwart kellhom anqas minn 6 xhur jew l-aktar li setgħu kellhom hu ta' 6 xhur waqt id-dijanjosi, u madwar terz kellhom bejn is-7 u 36 xahar. Fuq medja, il-pazjenti f'dan is-sottogrupp kellhom 3 snin fil-bidu tal-kura, l-etajiet minimi u massimi kienu ta' 0 u 14-il sena, rispettivament.

Fl-Istudju CAC-002-01, l-età medja tal-pazjenti fil-linja bażi kienet ta' 9.0 snin, b'etajiet li jvarjaw minn 0.1 sa 35.6 snin. Ħafna drabi l-pazjenti affettwati jipprezentaw b'komorbiditajiet sinifikanti, fosthom indeboliment tas-CNS, li mhux se jkunu ttrattati billi jiġu indirizzati l-effetti tad-difetti fil-bili.

Minn 49 pazjent b' difett f' enzima waħda li kienu rċevew kura fl-Istudju CAC-91-10-10 u kienu ġew inklużi fl-analiżi tas sigurtà, 42 kellhom mill-inqas valutazzjoni waħda qabel u wara l-kura għall-aċidi biljari fl-awrina u testijiet tal-funzjoni tal-fwied; it-tul u l-piż u kienu nklużi fl-analiżi tal-effikaċja primarja.

Mit-52 pazjent deskritti fuq li hađu sehem fl-Istudju CAC-91-10-10 matul il-perjodu tal-istudju ta' 17-il sena, 6 mietu, 3 ma kellhom l-ebda evidenza ta' kura, 4 temmew l-istudju, 10 ma kienu disponibbli għal segwitu, u għal wieħed l-irkupru tad-dejta ma kienx ta' suċċess.

Mill-41 pazjent deskritti fuq li kienu rċevew kura fl-Istudju CAC-002-01, 13-il patients waqfu, 8 minħabba AEs, 1 minħabba nuqqas/telf tal-effikaċja, 1 ma baqax jiġi segwit, u 3 irtiraw il-kunsens.

Fl-Istudju CAC-91-10-10, l-analiżi tal-effikaċja wriet li l-kura bl-aċidu koliku tejbet b' mod sinifikanti (jiġifieri naqqset) it-tneħħija tal-aċidu biljari fl-awrina f' pazjenti b' difetti f' enzim uniku. Fil-gruppi ta' difetti individwali deher ukoll titjib ġenerali fil-grad tal-aċidi biljari atipici fl-awrina. F' pazjenti b' CTX (N=3), aċidi biljari fl-awrina fil-linja bażi kienu normali għal pazjent wieħed u elevati għal 2 pazjenti, elevati għall-pazjenti kollha fl-aġħar analiżi ta' wara t-trattament, u normali fl-aħjar valutazzjoni ta' wara l-linja bażi għat-3 pazjenti kollha. Transaminases fis-serum kienu taħt l-ULN għal pazjent wieħed u elevati (≥ 2 darbiet l-ULN) għal 2 pazjenti fil-linja bażi, kienu elevati għal 2 pazjenti fl-aġħar analiżi ta' wara l-linja bażi iżda kienu taħt l-ULN għat-3 pazjenti kollha fl-aħjar analiżi ta' wara t-trattament.

L-analiżi tal-effikaċja wriet ukoll li l-kura bl-aċidu koliku tejbet b' mod sinifikanti l-valuri ALT u AST għal pazjenti stratifikati b' difetti f' enzim uniku. Fir-rigward tad-dijanjosi primarja, intwera tibdil lejn titjib fil-valuri ALT u AST fil-gruppi ta' difetti individwali.

Fl-Istudju CAC-002-01 għall-pazjenti globali b' difetti f' enzima waħda, l-aċidi biljari fl-awrina u t-transaminases fis-serum ma nbidlux b' mod sinifikanti mil-linja bażi sal-aġħar valur ta' wara l-linja bażi. Bidliet statistikament sinifikanti kienu osservati fil-linja bażi sal-aħjar analiżi ta' wara l-linja bażi ta' aċidi biljari fl-awrina, bi tnaqqis sostanzjali f' anormalitajiet ovvjji, sinifikanti u ħfief kif ukoll zidiet fl-ispettri normali. Titjib statistikament sinifikanti kien osservat ukoll fil-linja bażi sal-aħjar analiżi ta' wara l-linja bażi ta' transaminases fis-serum. It-tul u l-piż urew titjib simili. Il-valuri medji tal-

bilirubina totali baqgħu stabbli fl-analiżi tal-valur mil-linja bażi sal-agħar valur wara l-linja bażi u naqsu fl-analiżi tal-linja bażi sal-aħjar analiżi wara l-linja bażi.

Fost is-sottogrupp ta' pazjenti b'CTX (n=8), 3 qalbu minn CAC-91-10-10 u kienu fuq trattament ta' aċidu koliku fil-bidu tal-istudju. Il-5 pazjenti li fadal qatt ma kienu ħadu trattament qabel. L-aċidi biljari fl-awrina kienu normali għall-pazjenti kollha (100%) fil-linja bażi u l-agħar valutazzjonijiet ta' wara l-linja bażi, u għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti (88%) fl-aħjar valutazzjoni ta' wara l-linja bażi; pazjent wieħed (12%) kellu zieda żgħira ta' aċidi biljari fl-awrina fl-aħjar valutazzjoni ta' wara l-linja bażi. It-transaminases fis-serum kienu taħt l-ULN għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti (71-100%) fil-linja bażi u għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti (86%) fl-agħar valutazzjoni ta' wara l-linja bażi u għall-pazjenti kollha (100%) fl-aħjar valutazzjoni ta' wara l-linja bażi.

Popolazzjoni pedjatrika

L-esperjenza klinika rrapportata hija minn popolazzjoni ta' pazjenti b' disturbi fis-sintesi primarja tal-aċidu biljari li prinċipalment tinkludi trabi minn età ta' xahar, tfal u adolexxenti.

Informazzjoni oħra

Dan il-prodott mediċinali kien awtorizzat taħt 'ċirkostanzi ta' eċċezzjoni'. Dan ifisser li minħabba li l-marda hija rari u għal raġunijiet etiċi kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida dwar din il-mediċina kull sena u dan il-fuljett ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Id-distribuzzjoni u l-effetti farmakoloġiċi tal-aċidi biljari bħall-aċidu koliku huma prinċipalment limitati għaċ-ċirkolazzjoni enteroepatika, li tinkludi l-musrana, il-vina portali, il-fwied u l-passaġġ biljari.

L-aċidu koliku li jingħata mill-ħalq jiġi assorbit permezz ta' diffużjoni passiva tul il-passaġġ gastro-intestinali. Ladarba jiġi assorbit, l-aċidu koliku esoġenuż jidhol fl-aċidu biljari li jkun hemm fil-ġisem u jgħaddi minn bosta ċikli ta' ċirkolazzjoni enteroepatika. L-aċidu koliku jgħaddi fil-fwied mid-demm portali, li fih jintrabat b' mod moderat mal-albumina. Fil-fwied, l-aċidu koliku jiġi estratt mid-demm portali permezz ta' bosta mekkaniżmi, inkluż diffużjoni passiva u trasportaturi. Fil-fwied, l-aċidu koliku jiġi amidat fi proporzjonijiet speċifiċi għall-ispeċi, bil-glicina u jew tawrina, f'forma aktar konjugata u idrofilika. L-aċidu koliku konjugat jitneħħa fil-bili u jgħaddi fil-musrana ż-żgħira fejn, flimkien ma' komponenti oħra tal-bili, iwettaq il-funzjoni diġestiva prinċipali tiegħu. L-aċidu koliku konjugat jiġi assorbit fl-ileu permezz ta' trasportaturi, jgħaddi lura fil-fwied u jidhol f'ċiklu ieħor ta' ċirkolazzjoni enteroepatika.

Kwalunkwe aċidu koliku konjugat li ma jiġix assorbit fl-ileu jgħaddi fil-musrana t' isfel fejn jista' jgħaddi minn metabolizmu batterjali, prinċipalment dekonjugazzjoni u 7-dehydroxylation. L-aċidu koliku dekonjugat u deoxycholic acid, il-prodott ta' 7-dehydroxylation, jiġu assorbiti b' mod passiv fil-musrana t' isfel u jingħarru lura fil-fwied mid-demm portali, fejn isseħħ rikongugazzjoni. B'dan il-mod il-maġġoranza vasta tal-ammont tal-aċidu biljari tiġi konservata u tgħaddi minn bosta ċikli matul it-teħid tal-ikel. Kwalunkwe aċidu koliku li ma jiġix assorbit jiġi eliminat fl-ippurgar, jew mhux midbul jew wara deidrossilazzjoni permezz ta' metabolizmu batterjali.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma sar l-ebda studju formali qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà; madankollu, dejta fil-letteratura tindika li abbażi ta' studji ta' sigurtà farmakoloġika, tossiċità minn dozi ripetuti, ġenotossiċità, potenzjal karċinoġeniku, tossiċità għar-riproduzzjoni, ma hemm l-ebda periklu speċjali għall-bniedem.

Hemm għadd limitat ta' studji li wrew li l-aċidu koliku li jingħata mill-ħalq għal 26 ġimġha f'dożi li jkunu sostanzjalment oġġla mid-doża terapewtika, kien ittollerat sew fl-animali bl-ebda mwiet, l-ebda effett fuq il-piż tal-ġisem jew fuq il-konsum tal-ikel u l-ebda evidenza ta' sejbiet makroskopici jew mikroskopici sinifikanti fil-fwied. Fi studji b'dożi ripetuti, l-effetti tal-aċidu koliku rrapportati b'mod frekwenti kienu jinkludu tnaqqis fil-piż tal-ġisem, dijarea u ħsara fil-fwied b'transaminażi elevati għalkemm dawn huma meqjusa li huma marbuta mal-effetti farmakoloġici fil-metabolizmu tal-aċidu biljari. Fi studji b'dożi ripetuti li fihom l-aċidu koliku ingħata flimkien mal-kolesterol kienu rrapportati żieda fil-piż tal-fwied u ġebda fil-marrara.

Żieda żgħira fil-pressure tad-demem kienet evidenti fil-firien wara 30 jum ta' aċidu koliku f'madwar 4 darbiet id-doża terapewtika b'żieda fir-rispons vażokostriktur għal noradrenaline, flimkien ma' tnaqqis fil-livelli ta' aldosterone u żieda fil-corticosterone, iżda ma ġie osservat l-ebda sinjal kliniku avvers.

L-aċidu koliku mhuwiex mutaġeniku; madankollu, l-ġhoti tal-aċidu koliku flimkien ma' karċinoġeni magħrufa wera żieda fil-formazzjoni ta' tumuri meta mqabbla mal-karċinoġenu magħruf waħdu. Dan wassal għall-identifikazzjoni tal-aċidu koliku bħala promotur ta' tumuri, meqjus li dan isir permezz tal-iperproliferazzjoni tal-epitelju tal-kolorektum fil-preżenza ta' aċidi biljari sekondarji.

L-ġhoti ta' doża unika ta' aċidu koliku ġol-vina lil nagħaġ tqal tard fit-tqala wera espożizzjoni sistemika tal-aċidu koliku fil-fetu bl-ebda effett kemm fuq l-omm kif ukoll fuq il-feti minbarra żieda fil-ħlas bikri. Ir-rilevanza tad-dejta fuq l-animali fir-rigward tas-sigurtà ta' terapija bl-aċidu koliku mhijiex ċerta minħabba l-varjabbiltà kbira magħrufa tal-omeostażi tal-aċidu biljari bejn l-animali. L-alkoħol tal-bili biljari u l-aċidi biljari juru diversità strutturali notevoli fost l-ispeċi tal-animali.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Silicified microcrystalline cellulose
Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula ta' 250 mg

Gelatin
Titanium dioxide (E171)

Linka għall-istampar

Shellac Glaze (E904)
Propylene Glycol (E1520)
Strong Ammonia Solution (E527)
Potassium Hydroxide (E525)
Iron Oxide iswed (E172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Ladarba l-flixkun jinfetaħ, il-prodott mediċinali għandu jintuża fi żmien 3 xhur.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f' temperatura ta' aktar minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Flixxun abjad tal-HDPE ta' 185 ml issiġillat permezz ta' induzzjoni b' għeluq abjad, rezistenti għat-tfal ta' 38 mm li jikkonsisti minn tapp imħaffer bil-kamin tal-HDPE u folja ssiġillata permezz ta' induzzjoni (kartun, xema' u fojl tal-aluminju).
Daqsijiet tal-pakkett: 90 kapsula.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Użu fil-popolazzjoni pedjatrika

Għal trabi u tfal li ma jistgħux jibilgħu l-kapsuli, il-kapsuli jistgħu jinfetħu bil-mod u l-kontenut jithallat mal-ikel. Għal trabi żgħar, il-kontenut jista' jithallat mal-ħalib tat-tfal, mal-ħalib tas-sider li jkun gie espress jew mal-puree tal-frott u għal trabi u tfal taħt is-6 snin, jithallat ma' ikel artab bħal patata maxx jew puree tat-tuffieħ minnufih. It-tahlita għandha tingħata immedjatament wara li tiġi ppreparata. It-tahlit tal-kontenut tal-kapsula huwa maħsub biex jaħbi kwalunkwe toġhma spjaċevoli minħabba li l-kapsuli jkunu nfetħu iżda ma hemm l-ebda dejta disponibbli dwar il-kompatibilità jew it-toġhma. Il-kontenut tal-kapsula se jibqa' bħala granuli rqaq fil-ħalib jew fl-ikel.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/895/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI

20 Novembru, 2015

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

<{JJ xahar SSSS}>

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKACĊJA TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU GHAT-TKOMPLIJA TA' MIŻURI
TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI GHALL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT
ĊIRKOSTANZI TA' EĊĊEZZJONI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Franza

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta speċjali u ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta l-ewwel rapport perjodiku agġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur wara l-awtorizzazzjoni. Sussegwentement, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk id-dati għall-prezentazzjoni ta' PSUR u l-agġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

• **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija f'kull Stat Membru, il-MAH għandu jaqbel fuq il-materjal edukattiv finali mal-awtorità kompetenti f'dak l-Istat Membru. Il-MAH għandu jiżgura li mat-tnedija, it-tobba kollha li jkunu mistennija li jagħtu l-prodott b'riċetta jiġu pprovduti bl-informazzjoni dwar l-użu korrett u sigur tal-prodott.

Il-materjal edukattiv għat-tobba għandu jkun fih l-elementi prinċipali li ġejjin:

- Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott
- Informazzjoni dwar:
 - Il-kalkolazzjoni tad-doża x-xierqa u l-htieġa li dawk li jagħtu l-kura jiġu mgħallma dwar kif jagħtu l-prodott b'mod korrett
 - Sintomi u sinjali ta' doża eċċessiva u l-ġestjoni ta' dan

E. OBBLIGU SPECIFIKU GHAT-TKOMPLIJA TA' MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKOSTANZI TA' EĊĊEZZJONI

Peress li din hi approvazzjoni taht ċirkostanzi ta' eċċezzjoni u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Għall-monitoraġġ tas-sigurtà u l-effikaċja fit-tul f'pazjenti kkurati b'Kolbam minn reġistru ta' pazjenti li d-dettalji għalih huma riflessi fil-pjan ta' ġestjoni tar-riskju. Ir-reġistru se jgħid jimmontorja dejta li tkun qed takkumula dwar l-effikaċja u s-sigurtà fil-kura ta' żbalji inerenti fis-sintezi tal-acidu biljari primarja fi trabi, tfal, adolexxenti u adulti dovuti għal deficijenzi fi Sterol 27-hydroxylase (li jippreżenta ruħu bhala cerebrotendinous xanthomatosis, CTX), 2- (jew α -) methylacyl-CoA racemase (AMACR) u Cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1). Rapportji dwar il-progress fir-reklutaġġ tar-reġistru se jgħid jgħid sottomessi mal-PSURs u mar-Rivalutazzjonijiet Annwali. Il-progress u r-riżultati mir-reġistru se jgħid jgħid jiffurmaw il-bażi tar-rivalutazzjonijiet annwali tal-profil tal-benefiċċju/riskju ta' Kolbam .	- PSURs -Valutazzjonijiet mill-ġdid annwali

Prodott medċinalli li m'għadux awtorizzat

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

Prodott mer-
cinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kolbam 50 mg kapsuli ibsin
cholic acid

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 50 mg acidu koliku

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMACEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa.
90 kapsula.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Tomghodx.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
Uża fi żmien 3 xhur minn mindu tiffthu.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Rodd lura kwalunkwe mediċina mhux użata lill-ispizjar tiegħek biex jarmiha.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/895/001

13. NUMRU TAL-LOT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kolbam 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kolbam 50 mg kapsuli ibsin
cholic acid

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 50 mg acidu koliku

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMACEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa
90 kapsula.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Tomgħodx.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
Uża fi żmien 3 xhur minn mindu tifthu.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Rodd lura kwalunkwe mediċina mhux użata lill-ispizjar tiegħek biex jarmiha.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/895/001

13. NUMRU TAL-LOT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kolbam 250 mg kapsuli ibsin
cholic acid

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 250 mg aċidu koliku

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMACEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa.
90 kapsula.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Tomgħodx.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
Uża fi żmien 3 xhur minn mindu tiftħu.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Rodd lura kwalunkwe mediċina mhux użata lill-ispizjar tiegħek biex jarmiha.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/895/002

13. NUMRU TAL-LOT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kolbam 250 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kolbam 250 mg kapsuli ibsin
cholic acid

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 250 mg acidu koliku

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMACEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa
90 kapsula.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Tomgħodx.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
Uża fi żmien 3 xhur minn mindu tifthu.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Rodd lura kwalunkwe mediċina mhux użata lill-ispizjar tiegħek biex jarmiha.

11. ISEM U INDIRIZZ TAL-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/895/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Kolbam 50 mg kapsuli ibsin
Kolbam 250 mg kapsuli ibsin
aċidu koliku

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Kolbam u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Kolbam
3. Kif għandek tuża Kolbam
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Kolbam
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'INHU KOLBAM U GħALXIEX JINTUŻA

Kolbam fih sustanza magħrufa bħala aċidu koliku.

Fil-ġisem l-aċidu koliku jiġi prodott b'mod naturali fil-fwied u huwa parti mill-bili, fluwidu li jgħin id-digestjoni u jassorbi x-xaħam u l-vitamiini mill-ikel. L-aċidu koliku jipprovmwovi wkoll it-tkabbir normali tat-tfal. Pazjenti b'ċerti tipi ta' kondizzjonijiet magħrufa bħala difetti kongeniti tas-sintesi tal-bili ma jistgħux jipproduċu l-aċidu koliku u l-bili b'mod normali, u dan iwassal għall-produzzjoni u l-akkumulazzjoni ta' sustanzi anormali li potenzjalment jistgħu jagħmlu ħsara lill-fwied.

Kolbam jintuża għall-kura ta' dawn id-'difetti kongeniti fis-sintesi tal-aċidu biljari'. Billi jissostitwixxi l-aċidu koliku li jkun nieqes jistimula l-produzzjoni ta' bili normali u jgħin biex jipprevjeni l-akkumulazzjoni tas-sustanzi anormali fil-fwied. Fit-trabi li jkun qed jikbru, il-kura bl-aċidu koliku tgħin bl-iżvilupp normali tal-fwied u s-sistema taċ-ċirkolazzjoni tal-bili.

Kolbam jista' jintuża mill-età ta' xaħar u l-pazjenti affettwati minn dawn il-kondizzjonijiet se jkollhom b'zonn kura għall-bqija ta' ħajjithom.

2. X'GHANDEK TKUN TAF QABEL MA TIEHU KOLBAM

Tiħux Kolbam

- jekk inti allergiku għall-aċidu koliku jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk qed tiehu phenobarbital (mediċina li tintuża għall-epilessija). Ara taħt 'Mediċini oħra u Kolbam'.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Matul il-kura tiegħek, it-tabib tiegħek se jagħmel diversi testijiet tad-demem u tal-awrina fi żminijiet differenti biex jara kif il-ġisem tiegħek qed jimmaniġġja din il-medicina u biex jgħinuh jikkalkula d-doża li teħtieġ. Jekk qed tikber malajr, jekk inti marid/a jew jekk inti tqila se jkun hemm il-ħtieġa ta' testijiet aktar frekwenti.

Jekk għandek kundizzjoni msejha ipertrigliceridemija familjali, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn iżidlek id-doża tal-aċidu koliku.

It-tabib tiegħek se javżak jekk għal xi raġuni jkollok twaqqaf il-kura bl-aċidu koliku.

Tfal

L-aċidu koliku ma giex studjat għas-sigurtà u l-effikaċja fi trabi taħt l-età ta' xahar.

Anzjani

L-aċidu koliku ma giex studjat għas-sigurtà u l-effikaċja fuq persuni 'l fuq minn 65 sena.

Mediċini oħra u Kolbam

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicina oħra.

Phenobarbital jista' jwaqqaf l-aċidu koliku milli jaħdem. Tihux phenobarbital waqt li tkun fuq l-aċidu koliku. Ara hawn fuq taħt 'Tihux Kolbam'.

Ciclosporin jista' jaffettwa l-livelli tal-aċidu koliku. Jekk it-tabib iqis li huwa neċessarju li tibqa' tieħu ciclosporin, se jimmonitorja l-livelli tal-aċidu koliku fid-demem u fl-awrina tiegħek mill-qrib u jaġġusta d-doża tal-aċidu koliku kif ikun meħtieġ.

Mediċini li jbaxxu l-livelli tal-kolesterol fid-demem, bħal cholestyramine, colestipol jew colesevelam, u ċerti antiacidi li fihom l-aluminju (eż. prodotti għas-serħan mill-indigestjoni) jistgħu jaffettwaw l-assorbiment tal-aċidu koliku. It-tabib tiegħek se jagħtik parir biex tieħu l-aċidu koliku mill-inqas 5 sigħat qabel jew wara li tieħu l-medicina l-oħra.

Dawn huma xi wħud mill-mediċini li jistgħu jaffettwaw il-mod kif Kolbam jaħdem:

- estroġenu,
- kontraċettivi orali,
- mediċini jbaxxu l-lipidi bħal clofibrate

Dawn iżidu l-produzzjoni tal-kolesterol fil-fwied u b'riżultat ta' dan iwaqqfu lill-aċidu koliku milli jaħdem sew.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir qabel ma tieħu din il-medicina.

L-użu tal-aċidu koliku jista' jiġi kkunsidrat waqt it-tqala jekk it-tabib tiegħek iqis li l-benefiċċji għalik jegħlbu xi riskju possibbli. Staqsi lit-tabib tiegħek għal parir.

Tista' tkompli tredda t-tarbija tiegħek waqt il-kura bl-aċidu koliku, peress li l-livelli fil-ħalib tas-sider huma meqjusa baxxi wisq biex jagħmlu ħsara lit-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina mhijiex mistennija taffettwalek il-ħila li ssuq jew thaddem magni.

3. KIF GHANDEK TIEHU KOLBAM

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek. Dejjem ghandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem tieghek (10-15 mg kull kg) li tittiehed jew bhala doża unika, darba kuljum, jew tinqasam f'żewġ doži, waħda filgħodu u waħda filgħaxija. It-tabib tieghek se jgħidlek kemm-il kapsula ghandek bżonn tiehu, u meta ghandek tiehu l-kapsuli.

Huwa rakkomandat li l-kapsuli jittiehdu mal-ikel, peress li dan jista' jgħin jagħmel l-aċidu koliku aktar effettiv, u inaqas ukoll il-possibbiltà ta' dijarea.

Użu fit-tfal

Għal trabi u tfal li ma jistgħux jibilgħu l-kapsuli, iftaħ il-kapsula billi ddawarha bil-mod u zid il-kontenut mal-halib tat-trabi, mal-halib tas-sider li jkun ġie espress jew mal-puree tal-frott f'kontenitur nadif adattat. It-taħlita għanda tingħata immedjatament wara li tiġi ppreparata.

Dan it-taħlit tal-kontenut tal-kapsula mal-ikel għandu jgħatti xi toġhma spjaċevoli tal-medicina. Il-kontenut tal-kapsula se jibqa' bhala granuli rqaq fil-halib jew l-ikel.

Fejn il-kapsuli shah ma jkunux jistgħu jingħataw, huwa importanti li tagħti l-kontenut shiħ tal-kapsula lit-tarbija jew lit-tifel/tifla żgħira. Ipprova kun ċert li jekk xi parti mid-doża tinbezaq jew tiġi rrifjutata, terġa tingħata.

Użu fl-adulti

Ibla' kull kapsula shiħa mal-ilma, jew eżatt qabel jew eżatt wara l-ikel. Tomgħodx il-kapsula. M'għandekx tiehu aktar kapsuli milli t-tabib tieghek ikun avżak tiehu.

Jekk tiehu aktar Kolbam milli suppost

Mhuwiex probabbli li l-aċidu koliku jikkawża effetti sekondarji serji iżda ghandek tikkuntattja lit-tabib tieghek għal parir jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek tkunu hadtu aktar mill-ammont preskritt.

Jekk tinsa tiehu Kolbam

Hu d-doża li jmiss malli tiftakar, sakemm ikun għad fadal aktar minn 12-il siegħa sad-doża li jmiss. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Kolbam

Din il-medicina hija maħsuba għall-użu fit-tul. Jekk tieqaf teħodha, is-sustanzi anormali fil-bili tieghek jistgħu jerggħu jakkumulaw għal-livelli ta' qabel il-kura, li potenzjalment jistgħu jagħmlu ħsara lill-fwied tieghek.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. EFFETTI SEKONDARJI POSSIBBLI

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- ħruq ta' stonku (rifluss gastriku)
- dijarea
- tħossok mhux f'sikte (telqa)
- sfurija tal-ġilda (suffejra)

- leżjonijiet fil-ġilda
- dardir (nawżja ħafifa)
- sensazzjoni ta' pinnijiet u labar (newropatija periferali ħafifa)

Effetti sekondarji li l-frekwenza tagħhom mhijiex magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli):

- żieda fl-enzimi tal-fwied (transaminażi fis-serum)
- Ġebbla fil-marrara
- Tnemnim ħafif (ħakk)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. KIF TAĦŻEN KOLBAM

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-flixkun wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl. Uża fi żmien 3 xhur minn meta tiftaħ.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. KONTENUT TAL-PAKKETT U INFORMAZZJONI OĦRA

X'fih Kolbam

- Is-sustanza attiva hija aċidu koliku.
Kolbam 50 mg: Kull kapsula fiha 50 mg ta' aċidu koliku.
Kolbam 250 mg: Kull kapsula fiha 250 mg ta' aċidu koliku.

- Is-sustanzi l-oħra huma:

Kontenut tal-kapsula:

- Silicified microcrystalline cellulose
- Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula:

- Gelatin
- Titanium dioxide (E171)

Kolbam 50 mg fih ukoll Red iron oxide (E172).

Linka għall-istampar

- Shellac Glaze (E904)
- Propylene Glycol (E1520)
- Strong Ammonia Solution (E527)
- Potassium Hydroxide (E525)
- Iron Oxide iswed (E172)

Kif jidher Kolbam u l-kontenut tal-pakkett

Kolbam jiġi bħala kapsuli ibsin. Kull kapsula fiha trab abjad. Il-kapsuli ta' 50 mg huma orangjo (marka sewda "ASK001" u "50mg"). Il-kapsuli ta' 250 mg huma bojod. (marka sewda "ASK002" u "250mg")

Il-pakketti fihom 90 kapsula.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-ManifatturDetentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Franza

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'JJxaharSSSS.

Din il-medicina giet awtorizzata taht 'cirkostranzi ta' eccezzjoni'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar din il-medicina.

L-Agenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni għdida dwar din il-medicina kull sena u dan il-fuljett ser jiġi agġornat kif mehtieg.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.