

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kolbam 50 mg kapsułki twarde.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg kwasu cholowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułka 50 mg: Kapsułka w rozmiarze 2 o pomarańczowym wieczku i korpusie (czarny nadruk: "ASK001" i "50 mg"). Kapsułki zawierają biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Kolbam jest wskazany do stosowania u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od pierwszego miesiąca życia do 18 lat oraz dorosłych w leczeniu wrodzonych nieprawidłowości syntezy pierwotnych kwasów żółciowych wywołanych niedoborem 27-hydroksylazy sterolowej (w postaci ksantomatozy mózgowo-ścięgniastej, ang. cerebrotendinous xanthomatosis, CTX), niedoborem racemazy 2- (lub α -) metyloacylo-CoA (AMACR) lub niedoborem 7 α -hydroksylazy cholesterolowej (CYP7A1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinni rozpoczynać i kontrolować doświadczeni lekarze, w tym pediatrzy posiadający doświadczenie w leczeniu określonych niedoborów.

Dawkowanie

Zalecaną dawką kwasu cholowego w leczeniu wrodzonych nieprawidłowości syntezy pierwotnych kwasów żółciowych jest 10–15 mg/kg mc. na dobę w postaci pojedynczej dawki dobowej lub w dawkach podzielonych, zarówno dla pacjentów dorosłych, jak i dzieci. Dawkę należy następnie stopniowo zwiększać do osiągnięcia pożądanego działania, ale nie należy przekraczać maksymalnej dawki 15 mg/kg na dobę.

Jeżeli obliczona dawka nie jest wielokrotnością 50, należy wybrać najbliższą dawkę poniżej maksymalnej dawki 15 mg/kg/dobę, pod warunkiem że jest to dawka wystarczająca do zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w moczu. W przeciwnym razie należy wybrać następną wyższą dawkę.

Pacjentów należy kontrolować co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia, co 6 miesięcy przez kolejne trzy lata, a następnie raz w roku. W przypadku utrzymującego się braku odpowiedzi na monoterapię kwasem cholowym należy rozważyć inne opcje leczenia, patrz punkt 4.4.

Podczas rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki należy bardzo dokładnie kontrolować stężenie kwasów żółciowych w surowicy i w moczu za pomocą odpowiednich technik analitycznych. Następnie należy określić stężenia syntetyzowanych nieprawidłowych metabolitów kwasu żółciowego. Należy wybrać najniższą dawkę kwasu cholowego, która skutecznie obniża metabolity kwasu żółciowego do poziomu najbliższego zera.

Pacjentów wcześniej leczonych innymi kwasami żółciowymi lub innymi produktami kwasu cholowego należy dokładnie kontrolować w ten sam sposób podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Kolbam. Dawkę należy dostosować zgodnie z powyższym opisem.

Należy także kontrolować parametry czynności wątroby. Równoczesne zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy (Gamma GT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) i (lub) stężenia kwasów żółciowych w surowicy powyżej wartości prawidłowych może świadczyć o przedawkowaniu. W początkowym okresie leczenia kwasem cholowym może dojść do przemijającego zwiększenia aktywności aminotransferaz, ale jeśli aktywność Gamma GT nie jest zwiększona i jeśli stężenie kwasów żółciowych w surowicy zmniejsza się lub mieści w prawidłowym zakresie, nie wskazuje to na konieczność zmniejszenia dawki.

Po okresie wdrażania leczenia należy oceniać parametry kwasów żółciowych w surowicy i moczu (za pomocą odpowiednich technik analitycznych) i parametry czynności wątroby przynajmniej raz w roku i odpowiednio dostosowywać dawkę leku. W okresie szybkiego wzrostu, w przypadku współistniejących chorób i podczas ciąży należy przeprowadzać dodatkowe lub częstsze badania w celu kontrolowania leczenia (patrz punkt 4.6).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z hipertriglicydemią rodzinną

U pacjentów z nowo rozpoznaną lub występującą rodzinnie hipertriglicydemią wchłanianie kwasu cholowego w jelicie może zachodzić w niewielkim stopniu. Dawkę kwasu cholowego u pacjentów z hipertriglicydemią rodzinną należy ustalić i dostosowywać w razie konieczności, gdyż może okazać się, że konieczna będzie wyższa dawka w celu zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w moczu (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kwasu cholowego u noworodków w wieku poniżej jednego miesiąca. Nie ma dostępnych danych.

Osoby w podeszłym wieku (od 65 lat)

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kwasu cholowego u osób w podeszłym wieku. Dane nie są dostępne.

Zaburzenia czynności nerek

Brak informacji dotyczących pacjentów z niewydolnością nerek. Należy jednak dokładnie kontrolować tych pacjentów i indywidualnie dostosować dawkę kwasu cholowego.

Zaburzenia czynności wątroby

W momencie rozpoznania u pacjentów z wrodzonymi nieprawidłowościami metabolizmu kwasów żółciowych występują zazwyczaj pewnego stopnia zaburzenia czynności wątroby, które u większości pacjentów ulegają poprawie lub ustępują pod wpływem leczenia. Dawkę kwasu cholowego należy dostosować indywidualnie.

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania kwasu cholowego u pacjentów z wrodzonymi nieprawidłowościami metabolizmu kwasów żółciowych, u których występują zaburzenia czynności wątroby niezwiązane z chorobą podstawową. Z powodu braku doświadczenia klinicznego dotyczącego tych pacjentów nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie. Należy dokładnie kontrolować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby niezwiązanymi z chorobą podstawową, leczonych kwasem cholowym.

Sposób podawania

Kwas cholowy należy przyjmować w trakcie posiłku (patrz punkt 4.5), mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, rano i (lub) wieczorem. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą.

W przypadku niemowląt i dzieci, które nie potrafią połykać kapsułek, kapsułkę można otworzyć, a zawartość dodać do mieszanki dla niemowląt lub soku. W celu uzyskania dodatkowych informacji patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie fenobarbitalu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie kwasem cholowym należy przerwać, jeśli nieprawidłowa czynność komórek wątrobowych, określana za pomocą pomiaru czasu protrombinowego, nie ulega poprawie w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia kwasem cholowym. Powinno dojść do jednoczesnego zmniejszenia się całkowitego stężenia kwasów żółciowych w moczu.

Jeśli wystąpią wyraźne wskaźniki ciężkiej niewydolności wątroby, leczenie należy przerwać wcześniej.

Hipertriglicerydemia rodzinna

U pacjentów z nowo rozpoznaną lub występującą rodzinnie hipertriglicerydemią wchłanianie kwasu cholowego w jelicie może zachodzić w niewielkim stopniu. Dawkę kwasu cholowego u pacjentów z hipertriglicerydemią rodzinną należy ustalić i dostosować w razie konieczności (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji kwasu cholowego z jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi lub pokarmem.

Wykazano, że fenobarbital zwiększa pulę i obrót kwasu cholowego, tym samym antagonyzując oczekiwane działanie kwasu cholowego u pacjentów. W związku z tym stosowanie fenobarbitalu pacjentów leczonych kwasem cholowym jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Interakcje kwasu cholowego z innymi lekami dotyczą głównie produktów leczniczych, które zakłócają krążenie jelitowo-wątrobowe kwasów żółciowych, takie jak środki wiążące kwasy żółciowe – cholestyramina, kolestypol lub kolesewelam. Wykazano, że leki zobojętniające zawierające glin adsorbują kwasy żółciowe *in vitro* i mogą zmniejszać stężenie kwasu cholowego w ten sam sposób, co środki wiążące kwas żółciowy. Jeżeli stosowanie leku zawierającego jedną z tych substancji jest konieczne, musi on być podawany w odstępie co najmniej 5 godzin od podania kwasu cholowego.

Cyklosporyna zmienia właściwości farmakokinetyczne kwasu żółciowego poprzez hamowanie wychwytu wątrobowego i wydzielania wątrobowo-żółciowego kwasów żółciowych oraz jego właściwości farmakodynamiczne poprzez hamowanie 7 α -hydroksylazy cholesterolowej. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków. W przypadku, gdy konieczne jest podawanie

cyklosporyny, należy dokładnie kontrolować stężenie kwasów żółciowych w surowicy i w moczu oraz odpowiednio dostosować dawkę kwasu cholowego.

Estrogeny, doustne środki antykoncepcyjne i klofibrat (oraz prawdopodobnie inne substancje obniżające stężenie lipidów) zwiększają wątrobowe wydzielanie cholesterolu i stymulują powstawanie kamieni żółciowych pochodzenia cholesterolowego, a zatem mogą zmniejszać skuteczność kwasu cholowego. Jednoczesne stosowanie wszelkich produktów leczniczych wywołujących cholestazę polekową poprzez hamowanie aktywności transporterów może zmniejszać skuteczność leczenia kwasem cholowym. W takich przypadkach należy dokładnie kontrolować stężenie kwasu cholowego w surowicy/żółci oraz odpowiednio dostosować jego dawkę.

Nie oceniono wpływu pokarmu na dostępność biologiczną kwasu cholowego. Teoretycznie możliwe jest, że podanie z posiłkiem może zwiększać dostępność biologiczną kwasu cholowego i poprawić jego tolerancję. Zaleca się przyjmowanie kwasu cholowego w trakcie posiłku (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieje ograniczona ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania kwasu cholowego u kobiet w ciąży. Zgłaszano przypadki kobiet przyjmujących kwas cholowy, których ciążę kończyły się urodzeniem zdrowych dzieci.

Ograniczone dane z badań na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Można rozważyć stosowanie kwasu cholowego w okresie ciąży, jeśli lekarz uzna, że korzyści dla pacjentki przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania kwasu cholowego i jego metabolitów do mleka ludzkiego. Na podstawie danych uzyskanych u zwierząt stwierdzono przenikanie kwasu cholowego do mleka (patrz punkt 5.3). W dawkach leczniczych nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas cholowy u kobiet karmiących piersią jest minimalna (patrz punkt 5.2). Kwas cholowy może być stosowany podczas karmienia piersią, jeśli lekarz uzna, że korzyści dla pacjentki przewyższają potencjalne ryzyko.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu kwasu cholowego na płodność. W dawkach leczniczych produkt nie powinien mieć wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Kwas cholowy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane u pacjentów (zarówno u dorosłych, jak i dzieci) przyjmujących kwas cholowy zazwyczaj mają nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. W tabeli poniżej wymieniono główne obserwowane działania niepożądane. Zdarzenia te miały charakter przejściowy i zasadniczo nie zakłócały przebiegu leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W oparciu o dane z badań klinicznych działania niepożądane u pacjentów (zarówno u dorosłych, jak i dzieci) przyjmujących kwas cholowy przedstawione w tabeli poniżej, zazwyczaj mają nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Działania niepożądane zostały pogrupowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane o nieznannej częstości odnotowane w literaturze również przedstawiono w tabeli poniżej.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Preferowany termin	Częstość
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Łagodna neuropatia obwodowa	Często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Biegunka	Często
	Nudności o łagodnym nasileniu	Często
	Choroba refluksowa o łagodnym nasileniu	Często
	Biegunka o umiarkowanym nasileniu	Często
	Refluksowe zapalenie przełyku	Często
<i>Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych</i>	Żółtaczka	Często
	Zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy	Nieznana
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Kamica żółciowa	Nieznana
	Zmiany skórne	Często
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Świąd	Nieznana
	Złe samopoczucie	Często

Opis wybranych działań niepożądanych

Do działań niepożądanych odnotowanych w literaturze należą świąd i wzrost aktywności aminotransferaz u jednego lub dwójki dzieci leczonych dużymi dawkami kwasu cholowego. Jednak te działania niepożądane ustąpiły po zmniejszeniu dawki. Wiadomo, że przy nadmiernej dawce kwasu cholowego występuje biegunka.

Po długotrwałym leczeniu obserwowano kamieć żółciową.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano incydenty przedawkowania z wystąpieniem objawów (lub nadmiernego dawkowania), w tym przypadkowego przedawkowania. Objawy kliniczne ograniczały się do świądu i biegunki. W badaniach laboratoryjnych wykazano zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy (Gamma GT) i aminotransferaz oraz stężenia kwasów żółciowych w surowicy. Zmniejszenie dawki doprowadziło do ustąpienia objawów klinicznych i normalizacji nieprawidłowych parametrów laboratoryjnych.

W przypadku przedawkowania należy dokładnie kontrolować pacjenta i zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu chorób dróg żółciowych i wątroby, produkty kwasów żółciowych, kod ATC: A05AA03

Mechanizm działania

Po podaniu kwasu cholowego występuje „regulacja w dół” syntezy kwasów żółciowych i znaczny spadek lub prawie całkowity zanik nieprawidłowych kwasów żółciowych. Równocześnie z zanikiem nieprawidłowych metabolitów kwasu żółciowego postępuje stałe zmniejszanie się aktywności enzymów wątrobowych w osoczu do wartości prawidłowych. Leczenie doustnym kwasem cholowym pobudza przepływ i wydzielanie żółci, hamuje wytwarzanie i gromadzenie się hepatotoksycznych i cholestatycznych prekursorów kwasów żółciowych oraz ułatwia wchłanianie tłuszczu bez toksycznych działań niepożądanych podczas stosowania dawek leczniczych.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Wrodzone nieprawidłowości syntezy pierwotnych kwasów żółciowych obejmują dziedziczne wady podstawowych enzymów odpowiedzialnych za katalizowanie kluczowych reakcji syntezy kwasów cholowego i chenodeoksycholowego. W literaturze opisanych jest kilka wad enzymów. Do najważniejszych wad zalicza się m.in.:

- Niedobór 27-hydroksylazy sterolowej (w postaci CTX)
- Niedobór AMACR
- Niedobór CYP7A1

Leczenie egzogennym kwasem cholowym ma na celu zastąpienie fizjologicznych kwasów żółciowych u pacjentów z wrodzonymi nieprawidłowościami syntezy kwasów żółciowych. Kwas cholowy jest jednym z pierwotnych kwasów żółciowych w organizmie, warunkujących podstawowe funkcje fizjologiczne. Celem zastąpienia brakującego kwasu cholowego jest przywrócenie głównych funkcji tego kwasu żółciowego – transportu lipidów w postaci mieszanych miceli, aktywacji kolipazy oraz trawienia i wchłaniania tłuszczów, wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz indukcji przepływu żółci, a tym samym zapobiegania cholestazie.

Farmakodynamiczne działanie kwasu cholowego polega na hamowaniu zwrotnym syntezy toksycznych produktów częściowej biosyntezy kwasów żółciowych, które powstają w wyniku zablokowania prawidłowego szlaku syntezy kwasów żółciowych. Kwas cholowy „reguluje w dół” biosyntezę kwasu żółciowego poprzez aktywację receptora farnesoidylowego, który hamuje transkrypcję genu CYP7A1 kodującego 7 α -hydroksylazę cholesterolową, enzymu ograniczającego syntezę kwasu żółciowego. W każdym z niedoborów pierwotnych kwasów żółciowych z powodu wad enzymów szlaku biosyntezy nieobecność pierwotnych kwasów żółciowych prowadzi do cholestazy i niekontrolowanego gromadzenia się toksycznych prekursorów kwasów żółciowych. Celem leczenia jest poprawa przepływu żółci i wchłaniania tłuszczów oraz przywrócenie fizjologicznego hamowania syntezy kwasów żółciowych na drodze sprzężenia zwrotnego, co zmniejsza wytwarzanie toksycznych prekursorów kwasów żółciowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W latach 1992–2009 przeprowadzono badanie CAC-91-10-10 (badanie patogenezy zaburzeń wątroby u pacjentów z wrodzonymi nieprawidłowościami metabolizmu kwasów żółciowych) w celu oceny skuteczności terapeutycznej i bezpieczeństwa stosowania kwasu cholowego u pacjentów ze stwierdzonymi wrodzonymi nieprawidłowościami metabolizmu kwasów żółciowych. Było to

nierandomizowane badanie otwarte z udziałem jednej grupy leczenia. Łącznie w badaniu wzięło udział 85 pacjentów. W grupie 85 pacjentów u 52 stwierdzono zaburzenia syntezy pierwotnych kwasów żółciowych, obejmujące 3 następujące pojedyncze wady enzymatyczne:

- niedobór 27-hydroksylazy sterolowej (w postaci CTX; n=5),
- niedobór AMACR (n=1),
- niedobór CYP7A1 (n=1).

Łącznie leczeniem kwasem cholowym objęto 79 pacjentów, z których 49 miało wadę enzymu podstawowego.

Badanie CAC-002-01 (otwarte, jednośrodkowe, nierandomizowane badanie kontynuacyjne kwasu cholowego w kapsułkach u pacjentów z wrodzonymi nieprawidłowościami syntezy kwasów żółciowych) było kontynuacją badania CAC-91-10-10 i rozpoczęło się 1 stycznia 2010 r. Badanie zakończyło się 31 lipca 2016 r. Badanie to miało charakter nierandomizowanego badania otwartego z udziałem jednej grupy leczenia i obejmowało pacjentów zakwalifikowanych do leczenia, którzy poprzednio przyjmowali kwas cholowy w badaniu CAC-91-10-10 i CAC-001-01, oraz pacjentów z nowym rozpoznaniem. W badaniu tym oceniono skuteczność terapeutyczną i bezpieczeństwo stosowania kwasu cholowego u pacjentów ze stwierdzonymi wrodzonymi nieprawidłowościami metabolizmu kwasów żółciowych. Łącznie w badaniu klinicznym wzięło udział 53 pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę kwasu cholowego. 22 (42%) pacjentów nie otrzymywało wcześniej leczenia tj. otrzymało pierwszą dawkę kwasu cholowego w trakcie badania CAC-002-01. Wśród 53 leczonych pacjentów u 41 (77%) stwierdzono zaburzenia syntezy pierwotnych kwasów żółciowych, w tym niedobór 27-hydroksylazy sterolowej (w postaci CTX; n=8) i niedobór AMACR (n=1).

We wszystkich badaniach pacjentom podano dawkę 10–15 mg/kg/dobę.

Skuteczność leczenia wykazano na dwa sposoby:

- (a) leczenie kwasem cholowym prowadzi do poprawy czynności wątroby, jak wykazały korzystniejsze wyniki testów czynności wątroby,
- (b) dane uzyskane na podstawie spektrometrii masowej z bombardowaniem szybkimi atomami (FAB-MS) potwierdziły skuteczność leczenia poprzez wykazanie, że leczenie kwasem cholowym doprowadziło do obniżenia stężenia nieprawidłowych kwasów żółciowych w moczu, które początkowo były podstawą rozpoznania.

Spośród wszystkich pacjentów leczonych w ramach badania CAC-91-10-10 u 49 pacjentów stwierdzono pojedynczą wadę enzymatyczną. W grupie tej około jedna czwarta pacjentów w chwili rozpoznania była w wieku do 6 miesięcy, a około jedna trzecia – w wieku od 7 do 36 miesięcy. Pacjenci w tej podgrupie podjęli leczenie średnio w wieku 3 lat, a minimalny i maksymalny wiek wynosił odpowiednio 0 i 14 lat.

W badaniu CAC-002-01 średni wiek pacjentów w punkcie wyjściowym wynosił 9,0 lat, a zakres wiekowy wynosił od 0,1 do 35,6 lat. U pacjentów tych często współwystępowały poważne choroby, w tym zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego, na które leczenie zaburzeń dotyczących kwasów żółciowych nie miało wpływu.

Spośród 49 pacjentów z pojedynczą wadą enzymatyczną, leczonych w ramach badania CAC-91-10-10 i uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa, u 42 pacjentów wykonano przynajmniej jeden pomiar zawartości kwasów żółciowych w moczu przed leczeniem i po nim i testy czynności wątroby; pomiar masy ciała i wzrostu, a wyniki włączono do pierwszorzędowej analizy skuteczności.

Spośród 52 pacjentów opisanych powyżej, leczonych w ramach badania CAC-91-10-10, w 17-letnim okresie badawczym 6 zmarło, u 3 nie było dowodów na przyjmowanie leku, 4 zakończyło udział w badaniu, 10 nie wzięło udziału w badaniach kontrolnych, a w przypadku 1 nie udało się odzyskać danych.

Spółród 41 pacjentów opisanych powyżej, leczonych w ramach badania CAC-002-01, 13 pacjentów przerwało leczenie: 8 z powodu działań niepożądanych, 1 z powodu braku/utruty skuteczności, 1 nie wziął udziału w badaniach kontrolnych i 3 wycofało zgodę.

W badaniu CAC-91-10-10 analiza skuteczności wykazała, że leczenie kwasem cholowym znacznie poprawiło (tj. obniżyło) stężenie kwasów żółciowych w moczu u pacjentów z jedną wadą enzymatyczną. Ogólną poprawę w odniesieniu do zawartości nieprawidłowych kwasów żółciowych w moczu zaobserwowano także w poszczególnych grupach podzielonych według występującej wady. Wśród pacjentów z CTX (N=3) stężenie kwasów żółciowych w moczu w punkcie wyjściowym było prawidłowe u 1 pacjenta i podwyższone u 2 pacjentów, podwyższone u wszystkich pacjentów w analizie najgorszych wartości od rozpoczęcia leczenia i prawidłowe w analizie najlepszych wartości od punktu wyjściowego u wszystkich 3 pacjentów. Stężenie transaminaz w surowicy było poniżej górnej granicy normy u 1 pacjenta i podwyższone (≥ 2 razy górna granica normy) u 2 pacjentów w punkcie wyjściowym, podwyższone u 2 pacjentów w analizie najgorszych wartości od punktu wyjściowego, ale poniżej górnej granicy normy dla wszystkich 3 pacjentów w analizie najlepszych wartości od rozpoczęcia leczenia.

Analiza skuteczności wykazała również, że leczenie kwasem cholowym znacznie poprawiło wartości ALAT i AspAT u pacjentów podzielonych według pojedynczych wad enzymatycznych. W odniesieniu do rozpoznania podstawowego poprawę wyników ALAT i AspAT wykazano w poszczególnych grupach podzielonych według występującej wady.

W badaniu CAC-002-01, u wszystkich pacjentów z pojedynczą wadą enzymatyczną ogólnie, stężenie kwasów żółciowych w moczu i transaminaz w surowicy nie uległo istotnej zmianie od punktu wyjściowego do najgorszej wartości od punktu wyjściowego. W analizie porównującej wartości w punkcie wyjściowym z najlepszymi wartościami od punktu wyjściowego dla kwasu żółciowego w moczu obserwowano statystycznie istotne zmiany z istotnym zmniejszeniem dla znacznych, istotnych i nieznacznych nieprawidłowości, jak również wzrost w prawidłowym spektrum. Statystycznie istotne poprawy obserwowano również w analizach porównujących wartości w punkcie wyjściowym z najlepszymi wartościami od punktu wyjściowego dla transaminaz w surowicy. W wynikach wzrostu i masy ciała obserwowano podobną poprawę. Średnie parametry bilirubiny całkowitej w analizie porównującej wartości wyjściowe z najgorszymi wartościami po rozpoczęciu leczenia pozostawały na stałym poziomie, natomiast w analizie porównującej wartości wyjściowe z najlepszymi wartościami po rozpoczęciu leczenia obserwowano zmniejszenie.

Wśród podgrupy pacjentów z CTX (n=8), 3 pacjentów przeniosło się z badania CAC-91-10-10 i przyjmowało kwas cholowy na początku badania. 5 pozostałych pacjentów nie otrzymywało wcześniej leczenia. Stężenie kwasów żółciowych w moczu było prawidłowe u wszystkich pacjentów (100%) w punkcie wyjściowym i w analizach najgorszych wartości od punktu wyjściowego i u większości pacjentów (88%) w analizie najlepszych wartości od punktu wyjściowego; u 1 pacjenta (12%) obserwowano niewielkie zwiększenie stężenia kwasów żółciowych w moczu w analizie najlepszych wartości od punktu wyjściowego. Stężenie transaminaz w surowicy utrzymywało się poniżej górnej granicy normy u większości pacjentów (71-100%) w punkcie wyjściowym i u większości pacjentów (86%) w analizie najgorszych wartości od punktu wyjściowego oraz u wszystkich pacjentów (100%) w analizie najlepszych wartości od punktu wyjściowego.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie kliniczne zgłaszane w literaturze dotyczy populacji pacjentów z nieprawidłowościami syntezy pierwotnych kwasów żółciowych i dotyczy głównie niemowląt po ukończeniu pierwszego miesiąca życia, dzieci i młodzieży.

Inne informacje

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby i z powodów etycznych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja i działanie farmakologiczne kwasów żółciowych, takich jak kwas cholowy, są ograniczone głównie do krążenia jelitowo-wątrobowego, obejmującego jelito, żyłę wrotną, wątrobę i drogi żółciowe.

Kwas cholowy stosowany doustnie jest wchłaniany na drodze dyfuzji biernej wzdłuż przewodu pokarmowego. Po wchłonięciu egzogenny kwas cholowy dołącza do puli kwasów żółciowych w organizmie i przechodzi wielokrotne cykle krążenia jelitowo-wątrobowego. Kwas cholowy dociera do wątroby żyłą wrotną, w której w umiarkowanym stopniu wiąże się z albuminą. W wątrobie kwas cholowy jest wyodrębniony z krwi żyły wrotnej za pośrednictwem wielu mechanizmów, w tym dyfuzji biernej i transporterów. W wątrobie kwas cholowy jest amidowany z glicyną i (lub) tauryną w proporcjach specyficznych gatunkowo do bardziej hydrofilnej, skoniugowanej postaci. Skoniugowany kwas cholowy jest wydzielany do żółci i kierowany do jelita cienkiego, gdzie wraz z innymi składnikami żółci spełnia swoje główne funkcje trawienne. Skoniugowany kwas cholowy jest wchłaniany w jelicie krętym przy udziale transporterów i kierowany ponownie do wątroby, gdzie rozpoczyna kolejny cykl krążenia jelitowo-wątrobowego.

Nieskoniugowany kwas cholowy, który nie został wchłonięty w jelicie krętym, przechodzi do jelita grubego, gdzie może ulec metabolizmowi bakteryjnemu, głównie dekonjugacji i 7-dehydroksylacji. Zdekonjugowany kwas cholowy i kwas deoksycholowy, produkt 7-dehydroksylacji, są biernie wchłaniane w jelicie grubym i kierowane z powrotem do wątroby żyłą wrotną, gdzie odbywa się rekonjugacja. W ten sposób przeważająca większość puli kwasów żółciowych zostaje zachowana i wielokrotnie uczestniczy w cyklu w trakcie żywienia. Niewchłonięty kwas cholowy jest wydalany z kałem w postaci niezmienionej lub po dehydroksylacji w drodze metabolizmu bakteryjnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono formalnych przedklinicznych badań nad bezpieczeństwem, jednakże dane dostępne w literaturze nie wskazują na żadne szczególne zagrożenia dla człowieka w oparciu o farmakologiczne badania bezpieczeństwa, badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję.

Z ograniczonej liczby badań wynika, że doustne stosowanie kwasu cholowego przez okres do 26 tygodni w dawkach znacznie przekraczających dawkę leczniczą było dobrze tolerowane u zwierząt bez przypadków śmiertelnych, wpływu na masę ciała lub spożywanie pokarmów oraz bez widocznych istotnych zmian makroskopowych i mikroskopowych w wątrobie. W badaniach dawek wielokrotnych często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi kwasu cholowego były zmniejszenie masy ciała, biegunka i uszkodzenie wątroby z podwyższeniem aktywności aminotransferaz, choć uważa się, że są one powiązane z efektami farmakologicznymi metabolizmu kwasu żółciowego. W badaniach dawek wielokrotnych, w których kwas cholowy był podawany jednocześnie z cholesterolem, zgłaszano zwiększenie masy wątroby i kamicę żółciową.

U szczurów po 30 dniach podawania kwasu cholowego w dawkach przekraczających dawkę terapeutyczną około czterokrotnie odnotowano nieznaczne zwiększenie ciśnienia krwi, w związku z reakcją wazokonstrykcyjną na noradrenalinę, wraz ze zmniejszonym stężeniem aldosteronu i zwiększonym stężeniem kortykosteronu, jednak nie zaobserwowano niepożądanych objawów klinicznych.

Kwas cholowy nie ma działania mutagennego, jednak wykazano, że jednoczesne podanie kwasu cholowego ze znanymi substancjami rakotwórczymi prowadziło do częstszego formowania się nowotworów w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie znanej substancji rakotwórczej. Doprowadziło to do identyfikacji kwasu cholowego jako stymulatora wzrostu nowotworu i stwierdzenia, że

przyczynia się do tego nadprodukcja komórek nabłonka gruczołowego jelita grubego w obecności wtórnych kwasów żółciowych.

Dożylnie podanie pojedynczej dawki kwasu cholowego ciężarnym owcom w późnej ciąży wykazało, że ogólnoustrojowe narażenie na kwas cholowy u płodu nie ma wpływu ani na matkę, ani na płód z wyjątkiem zwiększenia liczby przedwczesnych porodów. Istotność danych z badań na zwierzętach w zakresie bezpieczeństwa stosowania kwasu cholowego jest niepewna z powodu stwierdzonej wysokiej zmienności międzygatunkowej homeostazy kwasów żółciowych. Alkohole żółciowe i kwasy żółciowe obecne w żółci wykazują silną międzygatunkową zmienność strukturalną.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Krzemionkowa celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki 50 mg

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz do nadruku

Szelak szklawiony (E904)
Glikol propylenowy (E1520)
Stężony roztwór amoniaku (E527)
Potasu wodorotlenek (E525)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po otwarciu butelki należy zużyć produkt leczniczy w ciągu 3 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka 185 ml z białego HDPE uszczelniona 38 mm zamknięciem z zabezpieczeniem przed dziećmi, składającym się ze żłobionej zakrętki z HDPE i osłonki uszczelki wewnętrznej (karton, wosk i folia aluminiowa).

Wielkość opakowania: 90 kapsułek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Stosowanie u dzieci i młodzieży

W przypadku niemowląt i dzieci, które nie potrafią połknąć kapsułki, kapsułkę można otworzyć, a zawartość dodać do jedzenia. W przypadku niemowląt zawartość można dodać do mieszanki dla niemowląt, odciągniętego pokarmu naturalnego lub przecieru owocowego, a w przypadku dzieci poniżej 6 lat zawartość można dodać do miękkiego pokarmu, takiego jak tłuczone ziemniaki lub przecier jabłkowy. Mieszaninę należy spożyć natychmiast po przygotowaniu. Dodanie zawartości kapsułki do jedzenia ma na celu ukrycie nieprzyjemnego smaku, który jest spowodowany otwarciem kapsułek, jednakże nie ma dostępnych danych na temat kompatybilności ani akceptowalności smaku. Zawartość kapsułki będzie widoczna w mleku lub jedzeniu w postaci drobnych granulek.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/895/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

20 listopada 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

<{DD miesiąc RRRR}>

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kolbam 250 mg kapsułki twarde.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg kwasu cholowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułka 250 mg: Kapsułka w rozmiarze 0 o białym wieczku i białym korpusie (czarny nadruk: "ASK002" i "250 mg"). Kapsułki zawierają biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Kolbam jest wskazany do stosowania u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od pierwszego miesiąca życia do 18 lat oraz dorosłych w leczeniu wrodzonych nieprawidłowości syntezy pierwotnych kwasów żółciowych wywołanych niedoborem 27-hydroksylazy sterolowej (w postaci ksantomatozy mózgowo-ścięgniastej, ang. cerebrotendinous xanthomatosis, CTX), niedoborem racemazy 2- (lub α -) metyloacylo-CoA (AMACR) lub niedoborem 7 α -hydroksylazy cholesterolowej (CYP7A1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinni rozpoczynać i kontrolować doświadczeni lekarze, w tym pediatrzy posiadający doświadczenie w leczeniu określonych niedoborów.

Dawkowanie

Zalecaną dawką kwasu cholowego w leczeniu wrodzonych nieprawidłowości syntezy pierwotnych kwasów żółciowych jest 10–15 mg/kg mc. na dobę w postaci pojedynczej dawki dobowej lub w dawkach podzielonych, zarówno dla pacjentów dorosłych, jak i dzieci. Dawkę należy następnie stopniowo zwiększać do osiągnięcia pożądanego działania, ale nie należy przekraczać maksymalnej dawki 15 mg/kg na dobę.

Jeżeli obliczona dawka nie jest wielokrotnością 50, należy wybrać najbliższą dawkę poniżej maksymalnej dawki 15 mg/kg/dobę, pod warunkiem że jest to dawka wystarczająca do zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w moczu. W przeciwnym razie należy wybrać następną wyższą dawkę.

Pacjentów należy kontrolować co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia, co 6 miesięcy przez kolejne trzy lata, a następnie raz w roku. W przypadku utrzymującego się braku odpowiedzi na monoterapię kwasem cholowym należy rozważyć inne opcje leczenia, patrz punkt 4.4.

Podczas rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki należy bardzo dokładnie kontrolować stężenie kwasów żółciowych w surowicy i w moczu za pomocą odpowiednich technik analitycznych. Następnie należy określić stężenia syntetyzowanych nieprawidłowych metabolitów kwasu żółciowego. Należy wybrać najniższą dawkę kwasu cholowego, która skutecznie obniża metabolity kwasu żółciowego do poziomu najbliższego zera.

Pacjentów wcześniej leczonych innymi kwasami żółciowymi lub innymi produktami kwasu cholowego należy dokładnie kontrolować w ten sam sposób podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Kolbam. Dawkę należy dostosować zgodnie z powyższym opisem.

Należy także kontrolować parametry czynności wątroby. Równoczesne zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy (Gamma GT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) i (lub) stężenia kwasów żółciowych w surowicy powyżej wartości prawidłowych może świadczyć o przedawkowaniu. W początkowym okresie leczenia kwasem cholowym może dojść do przemijającego zwiększenia aktywności aminotransferaz, ale jeśli aktywność Gamma GT nie jest zwiększona i jeśli stężenie kwasów żółciowych w surowicy zmniejsza się lub mieści w prawidłowym zakresie, nie wskazuje to na konieczność zmniejszenia dawki.

Po okresie wdrażania leczenia należy oceniać parametry kwasów żółciowych w surowicy i moczu (za pomocą odpowiednich technik analitycznych) i parametry czynności wątroby przynajmniej raz w roku i odpowiednio dostosowywać dawkę leku. W okresie szybkiego wzrostu, w przypadku współistniejących chorób i podczas ciąży należy przeprowadzać dodatkowe lub częstsze badania w celu kontrolowania leczenia (patrz punkt 4.6).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z hipertriglicydemią rodzinną

U pacjentów z nowo rozpoznaną lub występującą rodzinnie hipertriglicydemią wchłanianie kwasu cholowego w jelicie może zachodzić w niewielkim stopniu. Dawkę kwasu cholowego u pacjentów z hipertriglicydemią rodzinną należy ustalić i dostosowywać w razie konieczności, gdyż może okazać się, że konieczna będzie wyższa dawka w celu zmniejszenia stężenia kwasów żółciowych w moczu (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kwasu cholowego u noworodków w wieku poniżej jednego miesiąca. Nie ma dostępnych danych.

Osoby w podeszłym wieku (od 65 lat)

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kwasu cholowego u osób w podeszłym wieku. Dane nie są dostępne.

Zaburzenia czynności nerek

Brak informacji dotyczących pacjentów z niewydolnością nerek. Należy jednak dokładnie kontrolować tych pacjentów i indywidualnie dostosować dawkę kwasu cholowego.

Zaburzenia czynności wątroby

W momencie rozpoznania u pacjentów z wrodzonymi nieprawidłowościami metabolizmu kwasów żółciowych występują zazwyczaj pewnego stopnia zaburzenia czynności wątroby, które u większości pacjentów ulegają poprawie lub ustępują pod wpływem leczenia. Dawkę kwasu cholowego należy dostosować indywidualnie.

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania kwasu cholowego u pacjentów z wrodzonymi nieprawidłowościami metabolizmu kwasów żółciowych, u których występują zaburzenia czynności wątroby niezwiązane z chorobą podstawową. Z powodu braku doświadczenia klinicznego dotyczącego tych pacjentów nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie. Należy dokładnie kontrolować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby niezwiązanymi z chorobą podstawową, leczonych kwasem cholowym.

Sposób podawania

Kwas cholowy należy przyjmować w trakcie posiłku (patrz punkt 4.5), mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, rano i (lub) wieczorem. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą.

W przypadku niemowląt i dzieci, które nie potrafią połykać kapsułki, kapsułkę można otworzyć, a zawartość dodać do mieszanki dla niemowląt lub soku. W celu uzyskania dodatkowych informacji patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie fenobarbitalu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie kwasem cholowym należy przerwać, jeśli nieprawidłowa czynność komórek wątrobowych, określana za pomocą pomiaru czasu protrombinowego, nie ulega poprawie w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia kwasem cholowym. Powinno dojść do jednoczesnego zmniejszenia się całkowitego stężenia kwasów żółciowych w moczu.

Jeśli wystąpią wyraźne wskaźniki ciężkiej niewydolności wątroby, leczenie należy przerwać wcześniej.

Hipertriglicerydemia rodzinna

U pacjentów z nowo rozpoznaną lub występującą rodzinnie hipertriglicerydemią wchłanianie kwasu cholowego w jelicie może zachodzić w niewielkim stopniu. Dawkę kwasu cholowego u pacjentów z hipertriglicerydemią rodzinną należy ustalić i dostosować w razie konieczności (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji kwasu cholowego z jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi lub pokarmem.

Wykazano, że fenobarbital zwiększa pulę i obrót kwasu cholowego, tym samym antagonizując oczekiwane działanie kwasu cholowego u pacjentów. W związku z tym stosowanie fenobarbitalu u pacjentów leczonych kwasem cholowym jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Interakcje kwasu cholowego z innymi lekami dotyczą głównie produktów leczniczych, które zakłócają krążenie jelitowo-wątrobowe kwasów żółciowych, takie jak środki wiążące kwasy żółciowe – cholestyramina, kolestypol lub kolesewelam. Wykazano, że leki zobojętniające zawierające glin adsorbują kwasy żółciowe *in vitro* i mogą zmniejszać stężenie kwasu cholowego w ten sam sposób, co środki wiążące kwas żółciowy. Jeżeli stosowanie leku zawierającego jedną z tych substancji jest konieczne, musi on być podawany w odstępie co najmniej 5 godzin od podania kwasu cholowego.

Cyklosporyna zmienia właściwości farmakokinetyczne kwasu żółciowego poprzez hamowanie wychwytu wątrobowego i wydzielania wątrobowo-żółciowego kwasów żółciowych oraz jego właściwości farmakodynamiczne poprzez hamowanie 7 α -hydroksylazy cholesterolowej. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków. W przypadku, gdy konieczne jest podawanie

cyklosporyny, należy dokładnie kontrolować stężenie kwasów żółciowych w surowicy i w moczu oraz odpowiednio dostosować dawkę kwasu cholowego.

Estrogeny, doustne środki antykoncepcyjne i klofibrat (oraz prawdopodobnie inne substancje obniżające stężenie lipidów) zwiększają wątrobowe wydzielanie cholesterolu i stymulują powstawanie kamieni żółciowych pochodzenia cholesterolowego, a zatem mogą zmniejszać skuteczność kwasu cholowego. Jednoczesne stosowanie wszelkich produktów leczniczych wywołujących cholestazę polekową poprzez hamowanie aktywności transporterów może zmniejszać skuteczność leczenia kwasem cholowym. W takich przypadkach należy dokładnie kontrolować stężenie kwasu cholowego w surowicy/żółci oraz odpowiednio dostosować jego dawkę.

Nie oceniono wpływu pokarmu na dostępność biologiczną kwasu cholowego. Teoretycznie możliwe jest, że podanie z posiłkiem może zwiększać dostępność biologiczną kwasu cholowego i poprawić jego tolerancję. Zaleca się przyjmowanie kwasu cholowego w trakcie posiłku (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieje ograniczona ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania kwasu cholowego u kobiet w ciąży. Zgłaszano przypadki kobiet przyjmujących kwas cholowy, których ciążę kończyły się urodzeniem zdrowych dzieci.

Ograniczone dane z badań na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Można rozważyć stosowanie kwasu cholowego w okresie ciąży, jeśli lekarz uzna, że korzyści dla pacjentki przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania kwasu cholowego i jego metabolitów do mleka ludzkiego. Na podstawie danych uzyskanych u zwierząt stwierdzono przenikanie kwasu cholowego do mleka (patrz punkt 5.3). W dawkach leczniczych nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas cholowy u kobiet karmiących piersią jest minimalna (patrz punkt 5.2). Kwas cholowy może być stosowany podczas karmienia piersią, jeśli lekarz uzna, że korzyści dla pacjentki przewyższają potencjalne ryzyko.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu kwasu cholowego na płodność. W dawkach leczniczych produkt nie powinien mieć wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Kwas cholowy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane u pacjentów (zarówno u dorosłych, jak i dzieci) przyjmujących kwas cholowy zazwyczaj mają nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. W tabeli poniżej wymieniono główne obserwowane działania niepożądane. Zdarzenia te miały charakter przejściowy i zasadniczo nie zakłócały przebiegu leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W oparciu o dane z badań klinicznych działania niepożądane u pacjentów (zarówno u dorosłych, jak i dzieci) przyjmujących kwas cholowy przedstawione w tabeli poniżej, zazwyczaj mają nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Działania niepożądane zostały pogrupowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane o nieznanym częstości odnotowane w literaturze również przedstawiono w tabeli poniżej.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Preferowany termin	Częstość
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Łagodna neuropatia obwodowa	Często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Biegunka	Często
	Nudności o łagodnym nasileniu	Często
	Choroba refluksowa o łagodnym nasileniu	Często
	Biegunka o umiarkowanym nasileniu	Często
	Refluksowe zapalenie przełyku	Często
<i>Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych</i>	Żółtaczka	Często
	Zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy	Nieznana
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Kamica żółciowa	Nieznana
	Zmiany skórne	Często
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Świąd	Nieznana
	Złe samopoczucie	Często

Opis wybranych działań niepożądanych

Do działań niepożądanych odnotowanych w literaturze należą świąd i wzrost aktywności aminotransferaz u jednego lub dwójki dzieci leczonych dużymi dawkami kwasu cholowego. Jednak te działania niepożądane ustąpiły po zmniejszeniu dawki. Wiadomo, że przy nadmiernej dawce kwasu cholowego występuje biegunka.

Po długotrwałym leczeniu obserwowano kamieć żółciową.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano incydenty przedawkowania z wystąpieniem objawów (lub nadmiernego dawkowania), w tym przypadkowego przedawkowania. Objawy kliniczne ograniczały się do świądu i biegunki. W badaniach laboratoryjnych wykazano zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy (Gamma GT) i aminotransferaz oraz stężenia kwasów żółciowych w surowicy. Zmniejszenie dawki doprowadziło do ustąpienia objawów klinicznych i normalizacji nieprawidłowych parametrów laboratoryjnych.

W przypadku przedawkowania należy dokładnie kontrolować pacjenta i zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu chorób dróg żółciowych i wątroby, produkty kwasów żółciowych, kod ATC: A05AA03

Mechanizm działania

Po podaniu kwasu cholowego występuje „regulacja w dół” syntezy kwasów żółciowych i znaczny spadek lub prawie całkowity zanik nieprawidłowych kwasów żółciowych. Równocześnie z zanikiem nieprawidłowych metabolitów kwasu żółciowego postępuje stałe zmniejszanie się aktywności enzymów wątrobowych w osoczu do wartości prawidłowych. Leczenie doustnym kwasem cholowym pobudza przepływ i wydzielanie żółci, hamuje wytwarzanie i gromadzenie się hepatotoksycznych i cholestatycznych prekursorów kwasów żółciowych oraz ułatwia wchłanianie tłuszczu bez toksycznych działań niepożądanych podczas stosowania dawek leczniczych.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Wrodzone nieprawidłowości syntezy pierwotnych kwasów żółciowych obejmują dziedziczne wady podstawowych enzymów odpowiedzialnych za katalizowanie kluczowych reakcji syntezy kwasów cholowego i chenodeoksycholowego. W literaturze opisanych jest kilka wad enzymów. Do najważniejszych wad zalicza się m.in.:

- Niedobór 27-hydroksylazy sterolowej (w postaci CTX)
- Niedobór AMACR
- Niedobór CYP7A1

Leczenie egzogennym kwasem cholowym ma na celu zastąpienie fizjologicznych kwasów żółciowych u pacjentów z wrodzonymi nieprawidłowościami syntezy kwasów żółciowych. Kwas cholowy jest jednym z pierwotnych kwasów żółciowych w organizmie, warunkujących podstawowe funkcje fizjologiczne. Celem zastąpienia brakującego kwasu cholowego jest przywrócenie głównych funkcji tego kwasu żółciowego – transportu lipidów w postaci mieszanych miceli, aktywacji kolipazy oraz trawienia i wchłaniania tłuszczów, wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz indukcji przepływu żółci, a tym samym zapobiegania cholestazie.

Farmakodynamiczne działanie kwasu cholowego polega na hamowaniu zwrotnym syntezy toksycznych produktów częściowej biosyntezy kwasów żółciowych, które powstają w wyniku zablokowania prawidłowego szlaku syntezy kwasów żółciowych. Kwas cholowy „reguluje w dół” biosyntezę kwasu żółciowego poprzez aktywację receptora farnesoidylowego, który hamuje transkrypcję genu CYP7A1 kodującego 7 α -hydroksylazę cholesterolową, enzymu ograniczającego syntezę kwasu żółciowego. W każdym z niedoborów pierwotnych kwasów żółciowych z powodu wad enzymów szlaku biosyntezy nieobecność pierwotnych kwasów żółciowych prowadzi do cholestazy i niekontrolowanego gromadzenia się toksycznych prekursorów kwasów żółciowych. Celem leczenia jest poprawa przepływu żółci i wchłaniania tłuszczów oraz przywrócenie fizjologicznego hamowania syntezy kwasów żółciowych na drodze sprzężenia zwrotnego, co zmniejsza wytwarzanie toksycznych prekursorów kwasów żółciowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W latach 1992–2009 przeprowadzono badanie CAC-91-10-10 (badanie patogenezy zaburzeń wątroby u pacjentów z wrodzonymi nieprawidłowościami metabolizmu kwasów żółciowych) w celu oceny skuteczności terapeutycznej i bezpieczeństwa stosowania kwasu cholowego u pacjentów ze stwierdzonymi wrodzonymi nieprawidłowościami metabolizmu kwasów żółciowych. Było to

nierandomizowane badanie otwarte z udziałem jednej grupy leczenia. Łącznie w badaniu wzięło udział 85 pacjentów. W grupie 85 pacjentów u 52 stwierdzono zaburzenia syntezy pierwotnych kwasów żółciowych, obejmujące 3 następujące pojedyncze wady enzymatyczne:

- niedobór 27-hydroksylazy sterolowej (w postaci CTX; n=5),
- niedobór AMACR (n=1),
- niedobór CYP7A1 (n=1).

Łącznie leczeniem kwasem cholowym objęto 79 pacjentów, z których 49 miało wadę enzymu podstawowego.

Badanie CAC-002-01 (otwarte, jednośrodkowe, nierandomizowane badanie kontynuacyjne kwasu cholowego w kapsułkach u pacjentów z wrodzonymi nieprawidłowościami syntezy kwasów żółciowych) było kontynuacją badania CAC-91-10-10 i rozpoczęło się 1 stycznia 2010 r. Badanie zakończyło się 31 lipca 2016 r. Badanie to miało charakter nierandomizowanego badania otwartego z udziałem jednej grupy leczenia i obejmowało pacjentów zakwalifikowanych do leczenia, którzy poprzednio przyjmowali kwas cholowy w badaniu CAC-91-10-10 i CAC-001-01, oraz pacjentów z nowym rozpoznaniem. W badaniu tym oceniono skuteczność terapeutyczną i bezpieczeństwo stosowania kwasu cholowego u pacjentów ze stwierdzonymi wrodzonymi nieprawidłowościami metabolizmu kwasów żółciowych. Łącznie w badaniu klinicznym wzięło udział 53 pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę kwasu cholowego. 22 (42%) pacjentów nie otrzymywało wcześniej leczenia tj. otrzymało pierwszą dawkę kwasu cholowego w trakcie badania CAC-002-01. Wśród 53 leczonych pacjentów u 41 (77%) stwierdzono zaburzenia syntezy pierwotnych kwasów żółciowych, w tym niedobór 27-hydroksylazy sterolowej (w postaci CTX; n=8) i niedobór AMACR (n=1).

We wszystkich badaniach pacjentom podano dawkę 10–15 mg/kg/dobę.

Skuteczność leczenia wykazano na dwa sposoby:

- (a) leczenie kwasem cholowym prowadzi do poprawy czynności wątroby, jak wykazały korzystniejsze wyniki testów czynności wątroby,
- (b) dane uzyskane na podstawie spektrometrii masowej z bombardowaniem szybkimi atomami (FAB-MS) potwierdziły skuteczność leczenia poprzez wykazanie, że leczenie kwasem cholowym doprowadziło do obniżenia stężenia nieprawidłowych kwasów żółciowych w moczu, które początkowo były podstawą rozpoznania.

Spośród wszystkich pacjentów leczonych w ramach badania CAC-91-10-10 u 49 pacjentów stwierdzono pojedynczą wadę enzymatyczną. W grupie tej około jedna czwarta pacjentów w chwili rozpoznania była w wieku do 6 miesięcy, a około jedna trzecia – w wieku od 7 do 36 miesięcy. Pacjenci w tej podgrupie podjęli leczenie średnio w wieku 3 lat, a minimalny i maksymalny wiek wynosił odpowiednio 0 i 14 lat.

W badaniu CAC-002-01 średni wiek pacjentów w punkcie wyjściowym wynosił 9,0 lat, a zakres wiekowy wynosił od 0,1 do 35,6 lat. U pacjentów tych często współwystępowały poważne choroby, w tym zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego, na które leczenie zaburzeń dotyczących kwasów żółciowych nie miało wpływu.

Spośród 49 pacjentów z pojedynczą wadą enzymatyczną, leczonych w ramach badania CAC-91-10-10 i uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa, u 42 pacjentów wykonano przynajmniej jeden pomiar zawartości kwasów żółciowych w moczu przed leczeniem i po nim i testy czynności wątroby; pomiar masy ciała i wzrostu, a wyniki włączono do pierwszorzędowej analizy skuteczności.

Spośród 52 pacjentów opisanych powyżej, leczonych w ramach badania CAC-91-10-10, w 17-letnim okresie badawczym 6 zmarło, u 3 nie było dowodów na przyjmowanie leku, 4 zakończyło udział w badaniu, 10 nie wzięło udziału w badaniach kontrolnych, a w przypadku 1 nie udało się odzyskać danych.

Spśród 41 pacjentów opisanych powyżej, leczonych w ramach badania CAC-002-01, 13 pacjentów przerwało leczenie: 8 z powodu działań niepożądanych, 1 z powodu braku/utruty skuteczności, 1 nie wziął udziału w badaniach kontrolnych i 3 wycofało zgodę.

W badaniu CAC-91-10-10 analiza skuteczności wykazała, że leczenie kwasem cholowym znacznie poprawiło (tj. obniżyło) stężenie kwasów żółciowych w moczu u pacjentów z jedną wadą enzymatyczną. Ogólną poprawę w odniesieniu do zawartości nieprawidłowych kwasów żółciowych w moczu zaobserwowano także w poszczególnych grupach podzielonych według występującej wady. Wśród pacjentów z CTX (N=3) stężenie kwasów żółciowych w moczu w punkcie wyjściowym było prawidłowe u 1 pacjenta i podwyższone u 2 pacjentów, podwyższone u wszystkich pacjentów w analizie najgorszych wartości od rozpoczęcia leczenia i prawidłowe w analizie najlepszych wartości od punktu wyjściowego u wszystkich 3 pacjentów. Stężenie transaminaz w surowicy było poniżej górnej granicy normy u 1 pacjenta i podwyższone (≥ 2 razy górna granica normy) u 2 pacjentów w punkcie wyjściowym, podwyższone u 2 pacjentów w analizie najgorszych wartości od punktu wyjściowego, ale poniżej górnej granicy normy dla wszystkich 3 pacjentów w analizie najlepszych wartości od rozpoczęcia leczenia.

Analiza skuteczności wykazała również, że leczenie kwasem cholowym znacznie poprawiło wartości ALAT i AspAT u pacjentów podzielonych według pojedynczych wad enzymatycznych. W odniesieniu do rozpoznania podstawowego poprawę wyników ALAT i AspAT wykazano w poszczególnych grupach podzielonych według występującej wady.

W badaniu CAC-002-01, u wszystkich pacjentów z pojedynczą wadą enzymatyczną ogólnie, stężenie kwasów żółciowych w moczu i transaminaz w surowicy nie uległo istotnej zmianie od punktu wyjściowego do najgorszej wartości od punktu wyjściowego. W analizie porównującej wartości w punkcie wyjściowym z najlepszymi wartościami od punktu wyjściowego dla kwasu żółciowego w moczu obserwowano statystycznie istotne zmiany z istotnym zmniejszeniem dla znacznych, istotnych i nieznacznych nieprawidłowości, jak również wzrost w prawidłowym spektrum. Statystycznie istotne poprawy obserwowano również w analizach porównujących wartości w punkcie wyjściowym z najlepszymi wartościami od punktu wyjściowego dla transaminaz w surowicy. W wynikach wzrostu i masy ciała obserwowano podobną poprawę. Średnie parametry bilirubiny całkowitej w analizie porównującej wartości wyjściowe z najgorszymi wartościami po rozpoczęciu leczenia pozostawały na stałym poziomie, natomiast w analizie porównującej wartości wyjściowe z najlepszymi wartościami po rozpoczęciu leczenia obserwowano zmniejszenie.

Wśród podgrupy pacjentów z CTX (n=8), 3 pacjentów przeniosło się z badania CAC-91-10-10 i przyjmowało kwas cholowy na początku badania. 5 pozostałych pacjentów nie otrzymywało wcześniej leczenia. Stężenie kwasów żółciowych w moczu było prawidłowe u wszystkich pacjentów (100%) w punkcie wyjściowym i w analizach najgorszych wartości od punktu wyjściowego i u większości pacjentów (88%) w analizie najlepszych wartości od punktu wyjściowego; u 1 pacjenta (12%) obserwowano niewielkie zwiększenie stężenia kwasów żółciowych w moczu w analizie najlepszych wartości od punktu wyjściowego. Stężenie transaminaz w surowicy utrzymywało się poniżej górnej granicy normy u większości pacjentów (71-100%) w punkcie wyjściowym i u większości pacjentów (86%) w analizie najgorszych wartości od punktu wyjściowego oraz u wszystkich pacjentów (100%) w analizie najlepszych wartości od punktu wyjściowego.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie kliniczne zgłaszane w literaturze dotyczy populacji pacjentów z nieprawidłowościami syntezy pierwotnych kwasów żółciowych i dotyczy głównie niemowląt po ukończeniu pierwszego miesiąca życia, dzieci i młodzieży.

Inne informacje

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby i z powodów etycznych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja i działanie farmakologiczne kwasów żółciowych, takich jak kwas cholowy, są ograniczone głównie do krążenia jelitowo-wątrobowego, obejmującego jelito, żyłę wrotną, wątrobę i drogi żółciowe.

Kwas cholowy stosowany doustnie jest wchłaniany na drodze dyfuzji biernej wzdłuż przewodu pokarmowego. Po wchłonięciu egzogenny kwas cholowy dołącza do puli kwasów żółciowych w organizmie i przechodzi wielokrotne cykle krążenia jelitowo-wątrobowego. Kwas cholowy dociera do wątroby żyłą wrotną, w której w umiarkowanym stopniu wiąże się z albuminą. W wątrobie kwas cholowy jest wyodrębniony z krwi żyły wrotnej za pośrednictwem wielu mechanizmów, w tym dyfuzji biernej i transporterów. W wątrobie kwas cholowy jest amidowany z glicyną i (lub) tauryną w proporcjach specyficznych gatunkowo do bardziej hydrofilnej, skoniugowanej postaci. Skoniugowany kwas cholowy jest wydzielany do żółci i kierowany do jelita cienkiego, gdzie wraz z innymi składnikami żółci spełnia swoje główne funkcje trawienne. Skoniugowany kwas cholowy jest wchłaniany w jelicie krętym przy udziale transporterów i kierowany ponownie do wątroby, gdzie rozpoczyna kolejny cykl krążenia jelitowo-wątrobowego.

Nieskoniugowany kwas cholowy, który nie został wchłonięty w jelicie krętym, przechodzi do jelita grubego, gdzie może ulec metabolizmowi bakteryjnemu, głównie dekonjugacji i 7-dehydroksylacji. Zdekonjugowany kwas cholowy i kwas deoksycholowy, produkt 7-dehydroksylacji, są biernie wchłaniane w jelicie grubym i kierowane z powrotem do wątroby żyłą wrotną, gdzie odbywa się rekonjugacja. W ten sposób przeważająca większość puli kwasów żółciowych zostaje zachowana i wielokrotnie uczestniczy w cyklu w trakcie żywienia. Niewchłonięty kwas cholowy jest wydalany z kałem w postaci niezmienionej lub po dehydroksylacji w drodze metabolizmu bakteryjnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono formalnych przedklinicznych badań nad bezpieczeństwem, jednakże dane dostępne w literaturze nie wskazują na żadne szczególne zagrożenia dla człowieka w oparciu o farmakologiczne badania bezpieczeństwa, badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję.

Z ograniczonej liczby badań wynika, że doustne stosowanie kwasu cholowego przez okres do 26 tygodni w dawkach znacznie przekraczających dawkę leczniczą było dobrze tolerowane u zwierząt bez przypadków śmiertelnych, wpływu na masę ciała lub spożywanie pokarmów oraz bez widocznych istotnych zmian makroskopowych i mikroskopowych w wątrobie. W badaniach dawek wielokrotnych często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi kwasu cholowego były zmniejszenie masy ciała, biegunka i uszkodzenie wątroby z podwyższeniem aktywności aminotransferaz, choć uważa się, że są one powiązane z efektami farmakologicznymi metabolizmu kwasu żółciowego. W badaniach dawek wielokrotnych, w których kwas cholowy był podawany jednocześnie z cholesterolem, zgłaszano zwiększenie masy wątroby i kamice żółciową.

U szczurów po 30 dniach podawania kwasu cholowego w dawkach przekraczających dawkę terapeutyczną około czterokrotnie odnotowano nieznaczne zwiększenie ciśnienia krwi, w związku z reakcją wazokonstrykcyjną na noradrenalinę, wraz ze zmniejszonym stężeniem aldosteronu i zwiększonym stężeniem kortykosteronu, jednak nie zaobserwowano niepożądanych objawów klinicznych.

Kwas cholowy nie ma działania mutagennego, jednak wykazano, że jednoczesne podanie kwasu cholowego ze znanymi substancjami rakotwórczymi prowadziło do częstszego formowania się nowotworów w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie znanej substancji rakotwórczej. Doprowadziło

to do identyfikacji kwasu cholowego jako stymulatora wzrostu nowotworu i stwierdzenia, że przyczynia się do tego nadprodukcja komórek nabłonka gruczołowego jelita grubego w obecności wtórnych kwasów żółciowych.

Dożylnie podanie pojedynczej dawki kwasu cholowego ciężarnym owcom w późnej ciąży wykazało, że ogólnoustrojowe narażenie na kwas cholowy u płodu nie ma wpływu ani na matkę, ani na płód z wyjątkiem zwiększenia liczby przedwczesnych porodów. Istotność danych z badań na zwierzętach w zakresie bezpieczeństwa stosowania kwasu cholowego jest niepewna z powodu stwierdzonej wysokiej zmienności międzygatunkowej homeostazy kwasów żółciowych. Alkohole żółciowe i kwasy żółciowe obecne w żółci wykazują silną międzygatunkową zmienność strukturalną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Krzemionkowa celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki 250 mg

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz do nadruku

Szelak szkliwiony (E904)

Glikol propylenowy (E1520)

Stężony roztwór amoniaku (E527)

Potasu wodorotlenek (E525)

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po otwarciu butelki należy zużyć produkt leczniczy w ciągu 3 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka 185 ml z białego HDPE uszczelniona 38 mm zamknięciem z zabezpieczeniem przed dziećmi, składającym się ze żłobionej zakrętki z HDPE i osłonki uszczelki wewnętrznej (karton, wosk i folia aluminiowa).

Wielkość opakowania: 90 kapsulek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Stosowanie u dzieci i młodzieży

W przypadku niemowląt i dzieci, które nie potrafią połknąć kapsułki, kapsułkę można otworzyć, a zawartość dodać do jedzenia. W przypadku niemowląt zawartość można dodać do mieszanki dla niemowląt, odciągniętego pokarmu naturalnego lub przecieru owocowego, a w przypadku dzieci poniżej 6 lat zawartość można dodać do miękkiego pokarmu, takiego jak tłuczone ziemniaki lub przecier jabłkowy. Mieszaninę należy spożyć natychmiast po przygotowaniu. Dodanie zawartości kapsułki do jedzenia ma na celu ukrycie nieprzyjemnego smaku, który jest spowodowany otwarciem kapsułek, jednakże nie ma dostępnych danych na temat kompatybilności ani akceptowalności smaku. Zawartość kapsułki będzie widoczna w mleku lub jedzeniu w postaci drobnych granulek.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/895/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

20 listopada 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

<{DD miesiąc RRRR}>

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU
- D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (*ang. Risk Management Plan, RMP*)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed wprowadzeniem do obrotu w poszczególnych państwach członkowskich podmiot odpowiedzialny uzgodni z właściwym organem narodowym uruchomienie programu edukacyjnego. Podmiot odpowiedzialny dopilnuje, aby przy wprowadzaniu leku do obrotu wszyscy lekarze, którzy mieliby przepisywać produkt, otrzymali odpowiednie materiały edukacyjne zawierające informacje dotyczące prawidłowego i bezpiecznego stosowania produktu.

Materiały edukacyjne dla lekarzy powinny zawierać następujące kluczowe elementy:

- Charakterystyka produktu leczniczego
- informacje na temat:
 - obliczania właściwej dawki i przeszkolenia opiekunów w zakresie prawidłowego podawania produktu,
 - objawów podmiotowych i przedmiotowych przedawkowania oraz sposobów jego leczenia.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Monitorowanie długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów przyjmujących produkt Kolbam na podstawie rejestru pacjentów, szczególnie opisanego w planie zarządzania ryzykiem. Rejestr będzie kontrolował gromadzone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu w leczeniu wrodzonych nieprawidłowości syntezy pierwotnych kwasów żółciowych u niemowląt, dzieci i młodzieży z powodu niedoboru 27-hydroksylazy sterolowej (w postaci ksantomatozy mózgowo-ścięgniastej, CTX), racemazy 2- (lub α -) metyloacylo-CoA (AMACR) i 7 α -hydroksylazy cholesterolowej (CYP7A1). Raporty o postępach rekrutacji do rejestru będą przedkładane wraz z raportami PSUR oraz przy okazji corocznej ponownej oceny. Postępy te i wyniki zawarte w rejestrze będą tworzyć podstawę do corocznej ponownej oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu Kolbam.	- raporty PSUR - coroczna ponowna ocena

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez wartości

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

ego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kolbam 50 mg kapsułki twarde
Kwas cholowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 50 mg kwasu cholowego

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda.
90 kapsułek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Kapsułek nie należy żuć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Zużyć w ciągu 3 miesięcy od otwarcia.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużyty lek należy przekazać farmaceutyce do usunięcia

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/895/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Kolbam 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kolbam 50 mg kapsułki twarde
Kwas cholowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 50 mg kwasu cholowego

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda
90 kapsułek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Kapsułek nie należy żuć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Zużyć w ciągu 3 miesięcy od otwarcia.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużyty lek należy przekazać farmaceutyce do usunięcia

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/895/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kolbam 250 mg kapsułki twarde
Kwas cholowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 250 mg kwasu cholowego

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda.
90 kapsułek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Kapsułek nie należy żuć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Zużyć w ciągu 3 miesięcy od otwarcia.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużyty lek należy przekazać farmaceutyce do usunięcia

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/895/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Kolbam 250 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

19. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kolbam 250 mg kapsułki twarde
Kwas cholowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 250 mg kwasu cholowego

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda
90 kapsułek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Kapsułek nie należy żuć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Zużyć w ciągu 3 miesięcy od otwarcia.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużyty lek należy przekazać farmaceutyce do usunięcia

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/895/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

19. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

Kolbam 50 mg kapsułki twarde
Kolbam 250 mg kapsułki twarde
Kwas cholowy

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią działania niepożądane, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Dotyczy to również działań niepożądanych niewymienionych w tej ulotce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Kolbam i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Kolbam
3. Jak stosować lek Kolbam
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Kolbam
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. CO TO JEST LEK KOLBAM I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Kolbam zawiera substancję zwaną kwasem cholowym.

W organizmie kwas cholowy jest naturalnie wytwarzany przez wątrobę i jest składnikiem żółci – płynu, który wspomaga proces trawienia oraz wchłaniania tłuszcz i witaminy z pożywienia. Kwas cholowy stymuluje także prawidłowy wzrost u dzieci. U pacjentów z pewnym typem chorób nazywanych wrodzonymi nieprawidłowościami syntezy kwasów żółciowych organizm nie potrafi prawidłowo wytwarzać kwasu cholowego i żółci, co prowadzi do wytwarzania i gromadzenia się nieprawidłowych substancji mogących uszkodzić wątrobę.

Lek Kolbam jest stosowany w leczeniu tych „wrodzonych nieprawidłowości syntezy kwasów żółciowych”. Zastępując brakujący kwas cholowy, lek ten pobudza wytwarzanie prawidłowej żółci i pomaga zapobiegać gromadzeniu się nieprawidłowych substancji w wątrobie. U niemowląt w okresie wzrostu leczenie kwasem cholowym umożliwia prawidłowy rozwój wątroby oraz układu krążenia żółci.

Lek Kolbam można stosować od ukończenia pierwszego miesiąca życia, a pacjenci z tymi chorobami muszą stosować leczenie do końca życia.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PRZYJĘCIEM LEKU KOLBAM

Kiedy nie przyjmować leku Kolbam:

- jeśli pacjent ma uczulenie na kwas cholowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent przyjmuje fenobarbital (lek stosowany w leczeniu padaczki). Patrz punkt „Lek Kolbam a inne leki”.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Podczas leczenia lekarz przeprowadzi okresowe badania krwi i moczu w celu sprawdzenia, jak lek wpływa na organizm oraz w celu określenia potrzebnej dawki. W okresie szybkiego wzrostu, w przypadku współistniejących chorób i podczas ciąży należy przeprowadzać częstsze badania.

Lekarz może zwiększyć dawkę kwasu cholowego u pacjentów z hipertriglicydemią rodzinną.

Lekarz poinformuje pacjenta, jeżeli z jakiegokolwiek powodu trzeba będzie przerwać leczenie kwasem cholowym.

Dzieci

Nie przeprowadzono badań nad bezpieczeństwem i skutecznością stosowania kwasu cholowego u niemowląt przed ukończeniem pierwszego miesiąca życia.

Osoby starsze

Nie przeprowadzono badań nad bezpieczeństwem i skutecznością stosowania kwasu cholowego u osób w wieku powyżej 65 lat.

Lek Kolbam a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Fenobarbital może zahamować działanie kwasu cholowego. Podczas leczenia kwasem cholowym nie należy przyjmować fenobarbitalu. Patrz wyżej w punkcie „Kiedy nie przyjmować leku Kolbam”.

Cyklosporyna może wpływać na stężenie kwasu cholowego. Jeżeli lekarz uzna, że konieczne jest dalsze podawanie cyklosporyny, będzie dokładnie kontrolował stężenie kwasów żółciowych we krwi i w moczu oraz odpowiednio dostosuje dawkę kwasu cholowego.

Niektóre leki stosowane w celu obniżenia stężenia cholesterolu we krwi, takie jak cholestyramina, kolestypol lub kolesewelam oraz niektóre leki zobojętniające kwas solny w żołądku (np. stosowane w leczeniu zgagi) zawierające związki glinu, mogą wpływać na wchłanianie kwasu cholowego. Lekarz zaleci przyjmowanie kwasu cholowego w odstępie co najmniej 5 godzin przed lub po podaniu innego leku.

Poniżej przedstawiono niektóre leki, które mogą wpłynąć na działanie leku Kolbam:

- estrogen,
- doustne środki antykoncepcyjne,
- leki obniżające stężenie lipidów, takie jak klofibrat.

Powyższe leki zwiększają wytwarzanie cholesterolu w wątrobie i w rezultacie hamują prawidłowe działanie kwasu cholowego.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Można rozważyć stosowanie kwasu cholowego w okresie ciąży, jeśli lekarz uzna, że korzyści dla pacjentki przewyższają potencjalne ryzyko. Należy zasięgnąć porady lekarza.

Można kontynuować karmienie piersią podczas leczenia kwasem cholowym, ponieważ uważa się, że jego stężenie w mleku matki jest za małe, aby zaszkodzić dziecku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. JAK PRZYJMOWAĆ LEK KOLBAM

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecaną dawkę oblicza się na podstawie masy ciała (10–15 mg na kg) i przyjmuje w postaci pojedynczej dawki dobowej lub w dawkach podzielonych, jednej rano i jednej wieczorem. Lekarz poinformuje, ile kapsułek należy przyjąć i kiedy je przyjmować.

Zaleca się przyjmowanie kapsułek z jedzeniem, ponieważ może to zwiększyć skuteczność kwasu cholowego, a także zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia biegunki.

Stosowanie u dzieci

W przypadku niemowląt i dzieci, które nie potrafią połknąć kapsułki, kapsułkę można otworzyć poprzez jej lekkie przekręcenie i dodać jej zawartość do mieszanki dla dzieci, odciągniętego mleka matki lub przecieru owocowego w odpowiednim czystym pojemniku. Mieszaninę należy spożyć natychmiast po przygotowaniu.

Dodanie zawartości kapsułki do jedzenia ma na celu ukrycie nieprzyjemnego smaku leku. Zawartość kapsułki będzie widoczna w mleku lub jedzeniu w postaci drobnych granulek.

Ważne jest podanie niemowlęciu lub małemu dziecku całej zawartości kapsułki w sytuacji, kiedy nie można podać kapsułki w całości. W przypadku wyplucia lub zwrócenia zawartości należy ją ponownie podać.

Stosowanie u dorosłych

Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, bezpośrednio przed posiłkiem lub zaraz po posiłku. Kapsułek nie należy żuć. Nie należy przyjmować więcej kapsułek, niż zalecił lekarz.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Kolbam

Jest mało prawdopodobne, aby kwas cholowy spowodował poważne działania niepożądane, należy jednak zasięgnąć porady lekarza w przypadku przyjęcia dawki większej niż zalecana przez dorosłego lub dziecko.

Pominięcie przyjęcia leku Kolbam

Należy zażyć kolejną dawkę tak szybko jak to możliwe, o ile pozostało więcej niż 12 godzin do czasu przyjęcia kolejnej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Kolbam

Ten lek jest przeznaczony do długotrwałego stosowania. W przypadku przerwania przyjmowania może dojść do ponownego nagromadzenia się nieprawidłowych substancji w żółci do poziomu sprzed rozpoczęcia leczenia, potencjalnie prowadzących do uszkodzenia wątroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Częste działania niepożądane (mogące wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób):

- zgaga (refluks żołądkowy)
- biegunka
- złe samopoczucie
- zażółcenie skóry (żółtaczką)
- zmiany skórne
- mdłości (łagodne nudności)
- uczucie mrowienia i kłucia (łagodna neuropatia obwodowa)

Działania niepożądane o nieznanym częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz w surowicy)
- kamica żółciowa
- nieznaczne swędzenie (świąd)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania zgodnie z listą w [załączniku V](#). Dzięki zgłoszeniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK KOLBAM

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie butelki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Zużyć w ciągu 3 miesięcy od otwarcia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA I INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Kolbam

- Substancją czynną leku jest kwas cholowy.
Kolbam 50 mg: Każda kapsułka zawiera 50 mg kwasu cholowego
Kolbam 250 mg: Każda kapsułka zawiera 250 mg kwasu cholowego
- Inne składniki:
Zawartość kapsułki:
 - krzemionkowa celuloza mikrokrystaliczna
 - magnezu stearynian

Otoczka kapsułki:

- żelatyna
- tytanu dwutlenek (E171)

Lek Kolbam 50 mg zawiera także żelaza tlenek czerwony (E172).

Tusz do nadruku

- Szelak szkliwiony (E904)
- Glikol propylenowy (E1520)
- Stężony roztwór amoniaku (E527)
- Potasu wodorotlenek (E525)
- Żelaza tlenek czarny (E172)

Jak wygląda lek Kolbam i co zawiera opakowanie

Lek Kolbam jest dostępny w postaci kapsułek twardych. Każda kapsułka zawiera biały proszek. Kapsułki 50 mg są w kolorze pomarańczowym (czarny nadruk: "ASK001" i "50 mg"). Kapsułki 250 mg są w kolorze białym (czarny nadruk: "ASK002" i "250 mg").
Opakowanie zawiera 90 kapsułek.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórcaPodmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francja

Data ostatniej aktualizacji ulotki: DD miesiąc RRRR.

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku.

Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.