

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kolbam 50 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține acid colic 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Kolbam 50 mg capsule: capsula de mărimea numărul 2, cu capac și corp de culoare portocaliu Suedia (inscripționat cu "ASK001" și "50 mg" cu cerneală neagră).. Capsulele conțin o pulbere albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kolbam este indicat în tratamentul defectelor congenitale ale sintezei acizilor biliari cauzate de deficitul de sterol 27-hidroxiilază (manifestându-se sub formă de xantomatoză cerebrotendinoasă, CTX), deficitul de 2- (sau α -) metilacil-CoA racemază (AMACR) sau deficitul de colesterol 7 α -hidroxiilază (CYP7A1) la adulți precum și la adolescenți, copii și sugari cu vârsta între o lună și 18 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de medici, inclusiv pediatrii, cu experiență în abordarea terapeutică a deficitelor specifice.

Doze

Doza recomandată de acid colic în tratamentul defectelor congenitale ale sintezei acizilor biliari primari este de 10-15 mg/kg pe zi, fie sub forma unei doze zilnice unice, fie sub forma unor doze împărțite, atât pentru pacienții adulți, cât și pentru copii și adolescenți. Ulterior, doza trebuie ajustată treptat, în funcție de efectul dorit, dar nu trebuie să se depășească doza maximă de 15 mg/kg și zi.

În cazul în care doza calculată nu este un multiplu de 50, trebuie selectată cea mai apropiată doză sub doza maximă de 15 mg/kg și zi, cu condiția să fie suficientă pentru a suprima acizii biliari urinari. În caz contrar, trebuie selectată următoarea doză, în ordinea mărimii.

Pacienții trebuie monitorizați, inițial, la interval de 3 luni în cursul primului an, apoi la interval de 6 luni în următorii trei ani și anual după aceea. În cazul absenței persistente a răspunsului terapeutic la acidul colic administrat în monoterapie, trebuie luate în considerare alte opțiuni de tratament, vezi pct. 4.4.

În timpul inițierii terapiei și ajustării dozei, concentrațiile de acizi biliari din ser și urină trebuie monitorizate intensiv, utilizând tehnici analitice adecvate. Trebuie să se determine concentrațiile plasmatică ale metaboliților anormali ai acizilor biliari sintetizați ulterior. Trebuie selectată doza cea mai mică de acid colic care reduce concentrațiile plasmatică ale metaboliților acizilor biliari eficient, cât mai aproape de zero.

Pacienții care au fost tratați în prealabil cu alți acizi biliari sau alte preparate pe bază de acid colic trebuie monitorizați atent în același mod în timpul inițierii tratamentului cu Kolbam. Doza trebuie ajustată în mod corespunzător, conform descrierii de mai sus.

De asemenea, trebuie monitorizați parametrii hepatici. Creșterea concomitentă a valorilor serice ale gama-glutamyltransferazei (Gama GT), alanin-aminotransferazei (ALT) și/sau a acizilor biliari serici peste valorile normale poate indica supradozaj. Au fost observate creșteri tranzitorii ale valorilor serice ale transaminazelor la inițierea tratamentului cu acid colic, care nu indică necesitatea unei reduceri a dozei în cazul în care valoarea concentrației plasmatică a Gama GT nu este crescută și dacă valorile serice ale acizilor biliari scad sau se află în intervalul valorilor normale.

După perioada de inițiere a tratamentului, concentrația acizilor biliari din ser și urină (determinată prin utilizarea unor tehnici analitice adecvate) și parametrii hepatici trebuie determinați cel puțin anual, iar doza trebuie ajustată în mod corespunzător. Trebuie efectuate investigații suplimentare sau mai frecvente pentru monitorizarea terapiei în perioadele de creștere rapidă, boală concomitentă și sarcină (vezi pct. 4.6).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu hipertrigliceridemie familială

Se preconizează că pacienții cu hipertrigliceridemie familială nou diagnosticată sau cu antecedente heredocolaterale de hipertrigliceridemie familială absorb insuficient acidul colic din intestin. Doza de acid colic pentru pacienții cu hipertrigliceridemie familială va trebui stabilită și ajustată în funcție de necesități; putând fi necesară o doză crescută pentru suprimarea acizilor biliari urinari (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea acidului colic la nou-născuți cu vârsta mai mică de o lună nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Pacienți vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani)

Siguranța și eficacitatea acidului colic la pacienți vârstnici nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Insuficiență renală

Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență renală. Totuși, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție, iar doza de acid colic trebuie stabilită individual.

Insuficiență hepatică

Cei mai mulți pacienți cu defecte congenitale ale metabolismului acizilor biliari au prezentat un anumit grad de insuficiență hepatică la momentul diagnosticării; la majoritatea pacienților, insuficiența hepatică s-a ameliorat sau s-a remis în urma tratamentului. Doza de acid colic trebuie ajustată individual.

Nu sunt disponibile date privind tratamentul cu acid colic la pacienții cu defecte congenitale ale metabolismului acizilor biliari, care prezintă insuficiență hepatică neasociată bolii lor primare. În absența experienței clinice la acești pacienți, nu pot fi formulate recomandări privind ajustarea dozei. Pacienții cu insuficiență hepatică neasociată bolii lor primare tratați cu acid colic trebuie monitorizați strict.

Mod de administrare

Se recomandă ca acidul colic să fie luat împreună cu alimente (vezi pct. 4.5), la aproximativ aceeași oră în fiecare zi, dimineața și/sau seara. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de apă.

Pentru sugarii și copiii care nu pot înghiți capsule, capsulele pot fi deschise, iar conținutul adăugat în lapte praf pentru sugari sau suc. Pentru informații suplimentare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizare concomitentă cu fenobarbital (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul cu acid colic trebuie oprit dacă funcția hepatocelulară anormală, evaluată în funcție de timpul de protrombină, nu se ameliorează în decurs de 3 luni de la inițierea tratamentului cu acid colic. Trebuie observată o scădere concomitentă a valorii totale a acizilor biliari din urină.

Tratamentul trebuie oprit prompt dacă există indicatori clari ai insuficienței hepatice severe.

Hipertrigliceridemie familială

Pacienții cu hipertrigliceridemie familială nou diagnosticată sau în antecedentele heredocolaterale pot prezenta o absorbție insuficientă a acidului colic din intestin. Doza de acid colic pentru pacienții cu hipertrigliceridemie familială va trebui stabilită și ajustată în funcție de necesități (vezi pct. 4.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile acidului colic cu medicamente administrate concomitent sau alimente.

S-a demonstrat că fenobarbitalul crește valoarea concentrației plasmatice de bază și *turnover*-ul acidului colic și, prin urmare, are un efect antagonist față de acțiunea dorită a acidului colic la pacienți. În consecință, este contraindicată utilizarea concomitentă a fenobarbitalului la pacienții tratați cu acid colic (vezi pct. 4.3).

Interacțiunile medicamentoase ale acidului colic au legătură în principal cu medicamentele capabile să întrerupă circulația enterohepatică a acizilor biliari, cum sunt chelatorii colestiramină, colestipol sau colesevelam. S-a demonstrat că antiacidele pe bază de aluminiu adsorb acizii biliari *in vitro* și s-ar putea preconiza că reduc concentrațiile plasmatice de acid colic în același mod ca și substanțele chelatoare de acizi biliari. În cazul în care este necesară utilizarea concomitentă a unui medicament ce conține una dintre aceste substanțe, acesta trebuie luat cu cel puțin 5 ore înaintea sau după administrarea acidului colic.

Ciclosporina modifică farmacocinetica acidului colic prin inhibarea captării hepatice și a secreției hepatobiliare a acizilor biliari, precum și farmacodinamia acestuia prin inhibarea colesterol 7 α -hidroxilazei. Administrarea concomitentă trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă a ciclosporinei este considerată necesară, concentrațiile serice și urinare ale acizilor biliari trebuie monitorizate cu atenție, iar doza de acid colic trebuie ajustată în mod corespunzător.

Estrogenii, contraceptivele orale și clofibratul (și, eventual, și alte substanțe hipolipemiante) cresc secreția hepatică de colesterol și favorizează formarea de calculi biliari colesterolici și, din acest motiv, pot contracara eficacitatea acidului colic. Orice medicamente implicate în colestaza indusă de medicamente prin inhibarea transportorilor ar putea reduce eficacitatea tratamentului cu acid colic, în cazul administrării concomitente. În aceste cazuri, concentrațiile serice/biliare ale acidului colic trebuie monitorizate îndeaproape, iar doza trebuie ajustată în mod corespunzător.

Efectul alimentelor asupra biodisponibilității acidului colic nu a fost studiat. Există, în teorie, posibilitatea ca administrarea împreună cu alimente să crească biodisponibilitatea acidului colic și să îmbunătățească tolerabilitatea. Se recomandă ca acidul colic să fie luat împreună cu alimente (vezi pct. 4.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date limitate privind siguranța utilizării acidului colic la femeile gravide. La gravidele tratate cu acid colic au fost raportate sarcini care au decurs normal.

Datele limitate din studiile la animale nu indică toxicitate directă asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Utilizarea acidului colic poate fi avută în vedere în timpul sarcinii, dacă medicul consideră că beneficiile pentru pacientă sunt mai mari decât potențialul risc.

Alăptarea

Există informații insuficiente cu privire la excreția acidului colic și a metaboliților săi în laptele uman. Datele disponibile de la animale au indicat excreția acidului colic în lapte (vezi pct. 5.3). La doze terapeutice, nu se anticipează efecte asupra nou-născuților alăptați, deoarece expunerea sistemică a mamei care alăptează la acidul colic este neglijabilă (vezi pct. 5.2). Acidul colic poate fi utilizat în timpul alăptării dacă medicul consideră că beneficiile pentru pacientă sunt mai mari decât eventualul risc.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele acidului colic asupra fertilității. La doze terapeutice, nu se anticipează niciun efect asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Acidul colic nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse la pacienții (atât adulți, cât și adolescenți și copii) tratați cu acid colic sunt, în general, ușoare până la moderate ca intensitate; principalele reacții adverse observate sunt indicate în tabelul de mai jos. Reacțiile adverse au fost tranzitorii și, în general, nu au influențat continuarea terapiei.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Pe baza datelor din studii clinice, reacțiile adverse la pacienții (atât adulți, cât adolescenți și copii) tratați cu acid colic sunt, în general, ușoare până la moderate ca intensitate și sunt prezentate în următorul tabel.

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacțiile adverse raportate în literatura de specialitate cu frecvență necunoscută sunt raportate, de asemenea, în următorul tabel.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Frecvență
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Neuropatie periferică ușoară	Frecvente
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Diaree Greață ușoară Formă ușoară de reflux gastroesofagian Diaree moderată Esofagită de reflux	Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Icter Valori serice crescute ale transaminazelor Calculi biliari	Frecvente Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Leziuni cutanate Prurit	Frecvente Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Indispoziție generală	Frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse raportate în literatura de specialitate sunt pruritul și valorile serice crescute ale transaminazelor, apărute la unul sau doi copii tratați cu doze mari de acid colic; totuși, aceste reacții adverse au dispărut odată cu reducerea dozei. De asemenea, se știe că apare diaree în caz de utilizare a unor doze foarte mari de acid colic.

A fost raportată prezența calculilor biliari ca urmare a terapiei pe termen lung.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Au fost raportate episoade de supradozaj simptomatic (sau utilizare a unei scheme terapeutice care a inclus doze mai mari sau alte intervale de administrare), incluzând supradozaj accidental. Caracteristicile clinice s-au limitat la prurit și diaree. Analizele de laborator au indicat o creștere a valorilor serice ale gama-glutamyltransferazei (Gama GT), transaminazelor și o creștere a concentrațiilor serice ale acizilor biliari. Reducerea dozei a determinat dispariția semnelor clinice și corectarea valorilor anormale ale parametrilor de laborator.

În cazul unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat și tratat simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapie biliară și hepatică, preparate pe bază de acizi biliari, codul ATC: A05AA03

Mecanism de acțiune

După administrarea acidului colic are loc o reglare descendentă a sintezei acizilor biliari și se produce o scădere puternică sau o dispariție aproape completă a acizilor biliari anormali. Concomitent cu dispariția metaboliților atipici ai acizilor biliari, se produce o reducere și o normalizare constantă a valorilor serice ale enzimelor hepatice. Tratamentul cu acid colic, administrat oral, stimulează fluxul biliar și secreția biliară, inhibă producerea și acumularea de precursori hepatotoxici și colestatici ai acizilor biliari și facilitează absorbția lipidelor, fără efecte secundare toxice la doze terapeutice.

Efecte farmacodinamice

Defectele congenitale ale sintezei acizilor biliari primari implică defecte congenitale ale enzimelor primare responsabile pentru catalizarea reacțiilor principale din sinteza acidului colic și acidului chenodeoxicolic. În literatura de specialitate sunt descrise mai multe defecte ale enzimelor. Defectele primare includ, fără a se limita la:

- deficit de sterol 27-hidroxilază (manifestându-se sub formă de CTX)
- deficit de AMACR
- deficit de CYP7A1

Tratamentul cu acid colic exogen are scopul de a înlocui acidul biliar fiziologic, în cazuri de defecte congenitale ale sintezei acizilor biliari. Acidul colic este unul din acizii biliari primari la om, de care depind funcții fiziologice esențiale. Scopul substituirii acidului colic care lipsește este de a restabili funcțiile principale ale acestui acid biliar, constând în transportul lipidelor sub formă de micelle mixte, activarea digestiei și absorbției co-lipazei și a lipidelor, absorbția vitaminelor liposolubile și inducerea fluxului biliar, prevenind astfel colestaza.

Acțiunea farmacodinamică a acidului colic constă în feedback negativ asupra sintezei produșilor de biosinteză parțiali toxici ai acizilor biliari care rezultă ca urmare a blocajelor din calea normală de sinteză a acizilor biliari. Acidul colic reglează descendent biosinteza acizilor biliari prin activarea receptorului X farnesoid, care reprimă transcripția genei CYP7A1 ce codează colesterol 7 α -hidroxilaza, enzima de limitare a vitezei de sinteză a acizilor biliari. În fiecare din deficiențele de acizi biliari primari determinate de defectele enzimatică din calea de biosinteză, absența acizilor biliari primari duce la colestază și la acumularea dezordonată de precursori toxici ai acizilor biliari. Motivația terapiei cu acid colic constă în ameliorarea fluxului biliar și a absorbției lipidelor și restabilirea unui feedback negativ fiziologic asupra sintezei acizilor biliari, reducând producerea de precursori toxici ai acizilor biliari.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul CAC-91-10-10 (Investigarea patogenezei bolilor hepatice la pacienți cu defecte congenitale ale metabolismului acizilor biliari) s-a desfășurat în perioada 1992-2009, pentru a evalua eficacitatea și siguranța terapeutică a acidului colic în tratamentul persoanelor cu defecte congenitale identificate ale metabolismului acizilor biliari. Studiul a avut o structură deschisă (cu medicație cunoscută), cu o singură ramură, nerandomizată. În total, 85 de pacienți au luat parte la studiul clinic. Dintre acești 85 de pacienți, 52 prezentau tulburări ale sintezei acizilor biliari primari, ale următoarelor 3 enzime individuale:

- deficit de sterol 27-hidroxilază (manifestându-se sub formă de CTX; n=5)
- deficit de AMACR (n=1)
- deficit de CYP7A1 (n=1)

În total, 79 de pacienți au fost tratați cu acid colic, 49 dintre aceștia prezentând defecte ale unei enzime individuale.

Studiul CAC-002-01 (un studiu de continuare cu medicație cunoscută, monocentric, nerandomizat privind tratamentul cu acid colic sub forma farmaceutică de capsule la subiecți cu defecte congenitale ale sintezei acizilor biliari) a fost continuarea studiului CAC-91-10-10 și a fost inițiat la 1 ianuarie 2010. Studiul a fost finalizat la data de 31 iulie 2016. A urmat o structură deschisă (cu medicație cunoscută), cu o singură ramură, nerandomizată și a inclus atât subiecți eligibili, tratați în prealabil cu

acid colic în cadrul studiului CAC-91-10-10 și CAC-001-01, cât și subiecți nou diagnosticați. Au fost evaluate eficacitatea și siguranța terapeutică a tratamentului cu acid colic la pacienți cu defecte congenitale ale metabolismului acizilor biliari. În total, 53 de pacienți au luat parte la studiul clinic și li s-a administrat cel puțin o doză de acid colic; 22 (42%) nu fuseseră tratați în prealabil, adică li s-a administrat prima doză de acid colic în timpul studiului CAC-002-01. Din cei 53 de pacienți tratați, 41 (77%) prezentau tulburări ale sintezei acizilor biliari primari, manifestate sub formă de defecte ale unor enzime individuale, inclusiv: deficit de sterol 27-hidroxiilază (manifestându-se sub formă de CTX; n=8) și deficit de AMACR (n=1).

În toate studiile s-a administrat o doză de 10-15 mg/kg și zi.

Eficacitatea a fost demonstrată în două moduri:

- (a) tratamentul cu acid colic determină o ameliorare a funcției hepatice, demonstrată prin valori îmbunătățite ale testelor funcționale hepatice,
- (b) datele provenite din spectrometria de masă cu bombardament rapid cu fascicul de atomi (FAB-MS) au demonstrat eficacitatea dovedind că tratamentul cu acid colic determină suprimarea acizilor biliari anormali din urină, care au condus inițial la acest diagnostic.

Dintre toți pacienții tratați în cadrul studiului CAC-91-10-10, 49 de pacienți prezentau defecte enzimice individuale. În această grupă de pacienți, aproximativ un sfert aveau vârsta de 6 luni sau mai mică la momentul diagnosticării și aproximativ o treime aveau între 7 și 36 de luni. În medie, pacienții din această subgrupă aveau 3 ani la momentul inițierii tratamentului, vârsta minimă și cea maximă fiind de 0 și, respectiv, 14 ani.

În studiul CAC-002-01, vârsta medie a pacienților la momentul inițial de referință a fost de 9,0 ani, vârstele variind între 0,1 și 35,6 ani. Pacienții cu această boală prezintă adesea comorbidități semnificative, incluzând afectare a SNC, care nu ar putea fi tratate prin rezolvarea defectelor biliare.

Dintre cei 49 de pacienți cu defect enzimatic individual tratați în cadrul studiului CAC-91-10-10 și incluși în analiza de siguranță, 42 aveau cel puțin o evaluare pre-tratament și una post-tratament pentru determinarea acizilor biliari din urină și teste funcționale hepatice; măsurători ale înălțimii și greutateii și au fost incluși în analiza de eficacitate primară.

Dintre cei 52 de pacienți enumerați mai sus care au fost incluși în studiul CAC-91-10-10 în perioada de studiu de 17 ani, 6 au decedat, 3 nu prezentau semne ale eficacității tratamentului, 4 au terminat studiul, 10 au fost pierduți din evidență, iar pentru un pacient recuperarea datelor nu a avut succes.

Dintre cei 41 de pacienți enumerați mai sus care au fost tratați în cadrul studiului CAC-002-01, 13 pacienți s-au retras: 8 din cauza EA, 1 din cauza lipsei/pierderii eficacității, 1 a fost pierdut din evidențe și 3 și-au retras consimțământul.

În studiul CAC-91-10-10, analiza de eficacitate a demonstrat că tratamentul cu acid colic a ameliorat semnificativ (respectiv a scăzut) excreția de acizi biliari în urină la pacienții cu defecte enzimice individuale. De asemenea, au fost observate ameliorări generale ale valorilor concentrațiilor de acizi biliari atipici în urină, în grupele cu defect individual. La pacienții cu CTX (N=3), valorile acizilor biliari în urină la momentul inițial au fost normale la 1 pacient și crescute la 2 pacienți, crescute la toți pacienții în cadrul analizei valorii celei mai proaste post-tratament și normale în cadrul evaluării celei mai bune valori post-nivel inițial de referință la toți cei 3 pacienți. Valorile serice ale transaminazelor s-au situat sub LSVN la 1 pacient și au fost crescute (≥ 2 ori LSVN) la 2 pacienți la nivelul inițial de referință, au fost crescute la 2 pacienți în cadrul analizei celei mai proaste valori post-nivel inițial de referință, dar s-au situat sub LSVN la toți cei 3 pacienți în cadrul analizei celei mai bune valori post-tratament.

Analiza de eficacitate a demonstrat, de asemenea, că tratamentul cu acid colic a îmbunătățit semnificativ valorile serice ale ALT și AST la pacienții clasificați în funcție de defectele enzimice

individuale. În ceea ce privește evaluările primare, au fost demonstrate modificări în direcția îmbunătățirii valorilor serice ale ALT și AST pentru grupele cu defect individual.

În Studiul CAC-002-01 efectuat în mod global la pacienți cu defecte ale unei enzime individuale, valorile acizilor biliari în urină și ale transaminazelor serice nu au prezentat modificări semnificative de la nivelul inițial de referință comparativ cu valoarea cea mai proastă post-nivel inițial de referință. S-au observat modificări semnificative statistic în cadrul analizei de la nivelul inițial de referință, comparativ cu valoarea cea mai bună post-nivel inițial de referință în ceea ce privește acizii biliari în urină, cu scăderi substanțiale ale valorilor anormale marcate, semnificative și ușoare și creșteri în spectrul normal. De asemenea, au fost observate îmbunătățiri semnificative statistic în cadrul analizelor de la nivelul inițial de referință, comparativ cu valoarea cea mai bună post-nivel inițial de referință în ceea ce privește transaminazele serice. Înălțimea și greutatea au prezentat îmbunătățiri similare. Valorile totale medii ale bilirubinemiei au rămas stabile în cadrul analizei valorii de la nivelul inițial de referință, comparativ cu valoarea cea mai proastă post-nivel inițial de referință și au scăzut în cadrul analizei valorii de la nivelul inițial de referință, comparativ cu analiza valorii celei mai bune post-nivel inițial de referință.

În cadrul subgrupului de pacienți cu CTX (n=8), 3 au efectuat tranziția de la CAC-91-10-10 și au urmat tratament cu acid colic la începutul studiului. Restul de 5 pacienți erau netratați în prealabil. Valorile acizilor biliari în urină au fost normale la toți pacienții (100%) la nivelul inițial de referință și la evaluările valorii celei mai proaste post-nivel inițial de referință, precum și la majoritatea pacienților (88%) la evaluarea valorii celei mai bune post-nivel inițial de referință; 1 pacient (12%) a prezentat o creștere ușoară a valorilor acizilor biliari în urină la evaluarea celei mai bune valori post-nivel inițial de referință. Valorile serice ale transaminazelor s-au situat sub LSVN la majoritatea pacienților (71-100%) la nivelul inițial de referință, la majoritatea pacienților (86%) la evaluarea celei mai proaste valori post-nivel inițial de referință și la toți pacienții (100%) la evaluarea celei mai bune valori post-nivel inițial de referință.

Copii și adolescenți

Experiența clinică raportată provine de la o populație de pacienți cu tulburări ale sintezei acizilor biliari primari, care include în principal sugari, începând cu vârsta de o lună, copii și adolescenți.

Alte informații

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii și din motive etice nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Particularități farmacocinetice

Distribuția și efectele farmacologice ale acizilor biliari, cum este acidul colic, sunt în principal limitate la circulația enterohepatică, aceasta incluzând intestinul, vena portă, ficatul și căile biliare.

Acidul colic administrat pe cale orală este absorbit prin difuzie pasivă de-a lungul întregului tract gastrointestinal. Odată absorbit, acidul colic exogen va intra în baza de acizi biliari a organismului și va trece prin mai multe cicluri ale circulației enterohepatice. Acidul colic va fi transportat spre ficat prin vena portă, în care se leagă moderat de albumină. În ficat, acidul colic este extras din vena portă prin mai multe mecanisme, incluzând difuzie pasivă și transportori. În ficat, acidul colic este amidat, în proporții specifice speciei, cu glicină și/sau taurină, într-o formă conjugată mai hidrofilă. Acidul colic conjugat este secretat în bilă și va trece în intestinul subțire, unde, în asociere cu alte componente ale bilei, își va îndeplini principala funcție digestivă. Acidul colic conjugat este absorbit în ileon prin intermediul transportorilor, transportat înapoi în ficat, unde intră într-un alt ciclu de circulație enterohepatică.

Eventuala cantitate de acid colic conjugat neabsorbită în ileon va trece în intestinul inferior, unde acidul colic conjugat poate fi supus metabolizării bacteriene, în principal deconjugare și 7-dehidroxilare.

Acidul colic deconjugat și acidul deoxicolic, produsul 7-dehidroxilării, sunt absorbiți pasiv în intestinul inferior și transportați înapoi spre ficat prin vena portă, unde va avea loc reconjugarea. În acest mod, marea majoritate a bazei de acizi biliari este conservată și va parcurge mai multe cicluri în timpul hrănirii. Eventuala cantitate de acid colic neabsorbită va fi excretată în fecale, fie sub formă de acid colic nemodificat, fie sub formă de acid colic dehidroxilat prin metabolizarea bacteriană.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii formale de siguranță preclinică; totuși, datele din literatura de specialitate nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Există un număr limitat de studii care au demonstrat că acidul colic administrat pe cale orală timp de până la 26 de săptămâni la doze semnificativ mai mari decât doza terapeutică a fost bine tolerat la animale, fără mortalități, fără efecte asupra greutateii corporale sau a consumului de alimente și fără dovezi de rezultate macroscopice sau microscopice hepatice semnificative. În studiile cu doză repetată, efectele acidului colic raportate frecvent au inclus scăderea greutateii corporale, diaree și leziuni hepatice asociate cu valori serice crescute ale transaminazelor, deși acestea se consideră a fi asociate efectelor farmacologice ale metabolismului acizilor biliari. Greutatea crescută a ficatului și calculii biliari au fost raportați în studiile cu doză repetată, în cadrul cărora acidul colic a fost administrat concomitent cu colesterol.

Creșterea ușoară a tensiunii arteriale a fost vizibilă la șobolani după 30 de zile de administrare a acidului colic, la doze de aproximativ 4 ori mai mari decât doza terapeutică, cu răspunsuri vasoconstrictoare crescute la noradrenalină, asociindu-se valori scăzute ale concentrației plasmatice a aldosteronului și valori crescute ale concentrației plasmatice a corticosteronului, dar nu au fost observate reacții adverse semnificative clinic.

Acidul colic nu este mutagen; cu toate acestea, administrarea concomitentă a acidului colic cu substanțe cancerigene cunoscute a prezentat o creștere a formării tumorilor, în comparație cu substanța cancerigenă administrată separat. Această constatare a determinat identificarea acidului colic drept agent favorizant al tumorilor, considerat a fi astfel prin intermediul hiperproliferării epitelului colorectal în prezența acizilor biliari secundari.

Administrarea unei doze unice de acid colic pe cale intravenoasă la oi gestante aflate în faza târzie a gestației a demonstrat expunerea sistemică a fătului la acid colic, fără niciun efect asupra mamei sau a fătului, în afară de o creștere a numărului de parturiții premature. Relevanța datelor de la animale în ceea ce privește siguranța terapiei cu acid colic este incertă, din cauza variabilității ridicate cunoscute de la un animal la altul a homeostazei acizilor biliari. Alcoolii biliari și acizii biliari prezintă o diversitate structurală remarcabilă de la o specie de animale la alta.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină silicificată

Stearat de magneziu

Capsula de 50 mg

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fier (E172)

Cerneala de inscripționare
Shellac Glaze (E904)
Propilenglicol (E1520)
Soluție de amoniac concentrată (E527)
Hidroxid de potasiu (E525)
Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După deschiderea flaconului, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din PEÎD, cu capacitatea de 185 ml, de culoare albă, sigilat prin inducție, cu un sistem de închidere cu dimensiunea de 38 mm, de culoare albă, cu sistem de închidere securizat pentru copii, constând dintr-un dop filetat canelat din PEÎD și o căpușeală de etanșeizare prin inducție (carton, ceară și folie de aluminiu).

Mărimi de ambalaj: 90 de capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Utilizare la copii și adolescenți

Pentru sugarii și copiii care nu pot înghiți capsule, capsula poate fi deschisă ușor, iar conținutul poate fi amestecat cu alimente. Pentru sugarii mici, conținutul poate fi amestecat cu lapte praf pentru sugari, lapte matern muls sau piure de fructe, iar pentru sugarii și copiii mai mici de 6 ani, poate fi amestecat cu alimente moi, cum sunt piure de cartofi sau piure de mere. Amestecul trebuie administrat imediat după preparare. Amestecarea conținutului capsulei are scopul de a masca eventualul gust neplăcut care rezultă ca urmare a deschiderii capsulelor, dar nu sunt disponibile date privind compatibilitatea sau palatabilitatea. Conținutul capsulei va rămâne sub formă de granule fine în lapte sau alimente.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/895/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

20 noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

<{ZZ luna AAAA}>

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kolbam 250 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține acid colic 250 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Kolbam 250 mg capsule: capsula de mărimea numărul 0, cu capac și corp de culoare albă (inscripționat cu "ASK002" și "250 mg" cu cerneală neagră).. Capsulele conțin o pulbere albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kolbam este indicat în tratamentul defectelor congenitale ale sintezei acizilor biliari cauzate de deficitul de sterol 27-hidroxiilază (manifestându-se sub formă de xantomatoză cerebrotendinoasă, CTX), deficitul de 2- (sau α -) metilacil-CoA racemază (AMACR) sau deficitul de colesterol 7 α -hidroxiilază (CYP7A1) la adulți precum și la adolescenți, copii și sugari cu vârsta între o lună și 18 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de medici, inclusiv pediatrii, cu experiență în abordarea terapeutică a deficiențelor specifice.

Doze

Doza recomandată de acid colic în tratamentul defectelor congenitale ale sintezei acizilor biliari primari este de 10-15 mg/kg pe zi, fie sub forma unei doze zilnice unice, fie sub forma unor doze împărțite, atât pentru pacienții adulți, cât și pentru copii și adolescenți. Ulterior, doza trebuie ajustată treptat, în funcție de efectul dorit, dar nu trebuie să se depășească doza maximă de 15 mg/kg și zi.

În cazul în care doza calculată nu este un multiplu de 50, trebuie selectată cea mai apropiată doză sub doza maximă de 15 mg/kg și zi, cu condiția să fie suficientă pentru a suprima acizii biliari urinari. În caz contrar, trebuie selectată următoarea doză, în ordinea mărimii.

Pacienții trebuie monitorizați, inițial, la interval de 3 luni în cursul primului an, apoi la interval de 6 luni în următorii trei ani și anual după aceea. În cazul absenței persistente a răspunsului terapeutic la acidul colic administrat în monoterapie, trebuie luate în considerare alte opțiuni de tratament, vezi pct. 4.4.

În timpul inițierii terapiei și ajustării dozei, concentrațiile de acizi biliari din ser și urină trebuie monitorizate intensiv, utilizând tehnici analitice adecvate. Trebuie să se determine concentrațiile plasmatică ale metaboliților anormali ai acizilor biliari sintetizați ulterior. Trebuie selectată doza cea mai mică de acid colic care reduce concentrațiile plasmatică ale metaboliților acizilor biliari eficient, cât mai aproape de zero.

Pacienții care au fost tratați în prealabil cu alți acizi biliari sau alte preparate pe bază de acid colic trebuie monitorizați atent în același mod în timpul inițierii tratamentului cu Kolbam. Doza trebuie ajustată în mod corespunzător, conform descrierii de mai sus.

De asemenea, trebuie monitorizați parametrii hepatici. Creșterea concomitentă a valorilor serice ale gama-glutamyltransferazei (Gama GT), alanin-aminotransferazei (ALT) și/sau a acizilor biliari serici peste valorile normale poate indica supradozaj. Au fost observate creșteri tranzitorii ale valorilor serice ale transaminazelor la inițierea tratamentului cu acid colic, care nu indică necesitatea unei reduceri a dozei în cazul în care valoarea concentrației plasmatică a Gama GT nu este crescută și dacă valorile serice ale acizilor biliari scad sau se află în intervalul valorilor normale.

După perioada de inițiere a tratamentului, concentrația acizilor biliari din ser și urină (determinată prin utilizarea unor tehnici analitice adecvate) și parametrii hepatici trebuie determinați cel puțin anual, iar doza trebuie ajustată în mod corespunzător. Trebuie efectuate investigații suplimentare sau mai frecvente pentru monitorizarea terapiei în perioadele de creștere rapidă, boală concomitentă și sarcină (vezi pct. 4.6).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu hipertrigliceridemie familială

Se preconizează că pacienții cu hipertrigliceridemie familială nou diagnosticată sau cu antecedente heredocolaterale de hipertrigliceridemie familială absorb insuficient acidul colic din intestin. Doza de acid colic pentru pacienții cu hipertrigliceridemie familială va trebui stabilită și ajustată în funcție de necesități; putând fi necesară o doză crescută pentru suprimarea acizilor biliari urinari (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea acidului colic la nou-născuți cu vârsta mai mică de o lună nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Pacienți vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani)

Siguranța și eficacitatea acidului colic la pacienți vârstnici nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Insuficiență renală

Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență renală. Totuși, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție, iar doza de acid colic trebuie stabilită individual.

Insuficiență hepatică

Cei mai mulți pacienți cu defecte congenitale ale metabolismului acizilor biliari au prezentat un anumit grad de insuficiență hepatică la momentul diagnosticării; la majoritatea pacienților, insuficiența hepatică s-a ameliorat sau s-a remis în urma tratamentului. Doza de acid colic trebuie ajustată individual.

Nu sunt disponibile date privind tratamentul cu acid colic la pacienții cu defecte congenitale ale metabolismului acizilor biliari, care prezintă insuficiență hepatică neasociată bolii lor primare. În absența experienței clinice la acești pacienți, nu pot fi formulate recomandări privind ajustarea dozei. Pacienții cu insuficiență hepatică neasociată bolii lor primare tratați cu acid colic trebuie monitorizați strict.

Mod de administrare

Se recomandă ca acidul colic să fie luat împreună cu alimente (vezi pct. 4.5), la aproximativ aceeași oră în fiecare zi, dimineața și/sau seara. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de apă.

Pentru sugarii și copiii care nu pot înghiți capsule, capsulele pot fi deschise, iar conținutul adăugat în lapte praf pentru sugari sau suc. Pentru informații suplimentare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizare concomitentă cu fenobarbital (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul cu acid colic trebuie oprit dacă funcția hepatocelulară anormală, evaluată în funcție de timpul de protrombină, nu se ameliorează în decurs de 3 luni de la inițierea tratamentului cu acid colic. Trebuie observată o scădere concomitentă a valorii totale a acizilor biliari din urină.

Tratamentul trebuie oprit prompt dacă există indicatori clari ai insuficienței hepatice severe.

Hipertrigliceridemie familială

Pacienții cu hipertrigliceridemie familială nou diagnosticată sau în antecedentele heredocolaterale pot prezenta o absorbție insuficientă a acidului colic din intestin. Doza de acid colic pentru pacienții cu hipertrigliceridemie familială va trebui stabilită și ajustată în funcție de necesități (vezi pct. 4.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile acidului colic cu medicamente administrate concomitent sau alimente.

S-a demonstrat că fenobarbitalul crește valoarea concentrației plasmatice de bază și *turnover*-ul acidului colic și, prin urmare, are un efect antagonist față de acțiunea dorită a acidului colic la pacienți. În consecință, este contraindicată utilizarea concomitentă a fenobarbitalului la pacienții tratați cu acid colic (vezi pct. 4.3).

Interacțiunile medicamentoase ale acidului colic au legătură în principal cu medicamentele capabile să întrerupă circulația enterohepatică a acizilor biliari, cum sunt chelatorii colestiramină, colestipol sau colesevelam. S-a demonstrat că antiacidele pe bază de aluminiu adsorb acizii biliari *in vitro* și s-ar putea preconiza că reduc concentrațiile plasmatice de acid colic în același mod ca și substanțele chelatoare de acizi biliari. În cazul în care este necesară utilizarea concomitentă a unui medicament ce conține una dintre aceste substanțe, acesta trebuie luat cu cel puțin 5 ore înaintea sau după administrarea acidului colic.

Ciclosporina modifică farmacocinetica acidului colic prin inhibarea captării hepatice și a secreției hepatobiliare a acizilor biliari, precum și farmacodinamia acestuia prin inhibarea colesterol 7 α -hidroxilazei. Administrarea concomitentă trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă a ciclosporinei este considerată necesară, concentrațiile serice și urinare ale acizilor biliari trebuie monitorizate cu atenție, iar doza de acid colic trebuie ajustată în mod corespunzător.

Estrogenii, contraceptivele orale și clofibratul (și, eventual, și alte substanțe hipolipemiante) cresc secreția hepatică de colesterol și favorizează formarea de calculi biliari colesterolici și, din acest motiv, pot contracara eficacitatea acidului colic. Orice medicamente implicate în colestaza indusă de medicamente prin inhibarea transportorilor ar putea reduce eficacitatea tratamentului cu acid colic, în cazul administrării concomitente. În aceste cazuri, concentrațiile serice/biliare ale acidului colic trebuie monitorizate îndeaproape, iar doza trebuie ajustată în mod corespunzător.

Efectul alimentelor asupra biodisponibilității acidului colic nu a fost studiat. Există, în teorie, posibilitatea ca administrarea împreună cu alimente să crească biodisponibilitatea acidului colic și să îmbunătățească tolerabilitatea. Se recomandă ca acidul colic să fie luat împreună cu alimente (vezi pct. 4.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date limitate privind siguranța utilizării acidului colic la femeile gravide. La gravidele tratate cu acid colic au fost raportate sarcini care au decurs normal.

Datele limitate din studiile la animale nu indică toxicitate directă asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Utilizarea acidului colic poate fi avută în vedere în timpul sarcinii, dacă medicul consideră că beneficiile pentru pacientă sunt mai mari decât potențialul risc.

Alăptarea

Există informații insuficiente cu privire la excreția acidului colic și a metaboliților săi în laptele uman. Datele disponibile de la animale au indicat excreția acidului colic în lapte (vezi pct. 5.3). La doze terapeutice, nu se anticipează efecte asupra nou-născuților alăptați, deoarece expunerea sistemică a mamei care alăptează la acidul colic este neglijabilă (vezi pct. 5.2). Acidul colic poate fi utilizat în timpul alăptării dacă medicul consideră că beneficiile pentru pacientă sunt mai mari decât eventualul risc.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele acidului colic asupra fertilității. La doze terapeutice, nu se anticipează niciun efect asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Acidul colic nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse la pacienții (atât adulți, cât și adolescenți și copii) tratați cu acid colic sunt, în general, ușoare până la moderate ca intensitate; principalele reacții adverse observate sunt indicate în tabelul de mai jos. Reacțiile adverse au fost tranzitorii și, în general, nu au influențat continuarea terapiei.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Pe baza datelor din studii clinice, reacțiile adverse la pacienții (atât adulți, cât adolescenți și copii) tratați cu acid colic sunt, în general, ușoare până la moderate ca intensitate și sunt prezentate în următorul tabel.

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacțiile adverse raportate în literatura de specialitate cu frecvență necunoscută sunt raportate, de asemenea, în următorul tabel.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Frecvență
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Neuropatie periferică ușoară	Frecvente
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Diaree Greață ușoară Formă ușoară de reflux gastroesofagian Diaree moderată Esofagită de reflux	Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Icter Valori serice crescute ale transaminazelor Calculi biliari	Frecvente Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Leziuni cutanate Prurit	Frecvente Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Indispoziție generală	Frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse raportate în literatura de specialitate sunt pruritul și valorile serice crescute ale transaminazelor, apărute la unul sau doi copii tratați cu doze mari de acid colic; totuși, aceste reacții adverse au dispărut odată cu reducerea dozei. De asemenea, se știe că apare diaree în caz de utilizare a unor doze foarte mari de acid colic.

A fost raportată prezența calculilor biliari ca urmare a terapiei pe termen lung.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Au fost raportate episoade de supradozaj simptomatic (sau utilizare a unei scheme terapeutice care a inclus doze mai mari sau alte intervale de administrare), incluzând supradozaj accidental. Caracteristicile clinice s-au limitat la prurit și diaree. Analizele de laborator au indicat o creștere a valorilor serice ale gama-glutamyltransferazei (Gama GT), transaminazelor și o creștere a concentrațiilor serice ale acizilor biliari. Reducerea dozei a determinat dispariția semnelor clinice și corectarea valorilor anormale ale parametrilor de laborator.

În cazul unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat și tratat simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapie biliară și hepatică, preparate pe bază de acizi biliari, codul ATC: A05AA03

Mecanism de acțiune

După administrarea acidului colic are loc o reglare descendentă a sintezei acizilor biliari și se produce o scădere puternică sau o dispariție aproape completă a acizilor biliari anormali. Concomitent cu

dispariția metaboliților atipici ai acizilor biliari, se produce o reducere și o normalizare constantă a valorilor serice ale enzimelor hepatice. Tratamentul cu acid colic, administrat oral, stimulează fluxul biliar și secreția biliară, inhibă producerea și acumularea de precursori hepatotoxici și colestatici ai acizilor biliari și facilitează absorbția lipidelor, fără efecte secundare toxice la doze terapeutice.

Efecte farmacodinamice

Defectele congenitale ale sintezei acizilor biliari primari implică defecte congenitale ale enzimelor primare responsabile pentru catalizarea reacțiilor principale din sinteza acidului colic și acidului chenodeoxicolic. În literatura de specialitate sunt descrise mai multe defecte ale enzimelor. Defectele primare includ, fără a se limita la:

- deficit de sterol 27-hidroxilază (manifestându-se sub formă de CTX)
- deficit de AMACR
- deficit de CYP7A1

Tratamentul cu acid colic exogen are scopul de a înlocui acidul biliar fiziologic, în cazuri de defecte congenitale ale sintezei acizilor biliari. Acidul colic este unul din acizii biliari primari la om, de care depind funcții fiziologice esențiale. Scopul substituirii acidului colic care lipsește este de a restabili funcțiile principale ale acestui acid biliar, constând în transportul lipidelor sub formă de micle mixte, activarea digestiei și absorbției co-lipazei și a lipidelor, absorbția vitaminelor liposolubile și inducerea fluxului biliar, prevenind astfel colestaza.

Acțiunea farmacodinamică a acidului colic constă în feedback negativ asupra sintezei produșilor de biosinteză parțiali toxici ai acizilor biliari care rezultă ca urmare a blocajelor din calea normală de sinteză a acizilor biliari. Acidul colic reglează descendent biosinteza acizilor biliari prin activarea receptorului X farnesoid, care reprimă transcripția genei CYP7A1 ce codează colesterol 7 α -hidroxilaza, enzima de limitare a vitezei de sinteză a acizilor biliari. În fiecare din defecitele de acizi biliari primari determinate de defectele enzimatice din calea de biosinteză, absența acizilor biliari primari duce la colestază și la acumularea dezordonată de precursori toxici ai acizilor biliari. Motivația terapiei cu acid colic constă în ameliorarea fluxului biliar și a absorbției lipidelor și restabilirea unui feedback negativ fiziologic asupra sintezei acizilor biliari, reducând producerea de precursori toxici ai acizilor biliari.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul CAC-91-10-10 (Investigarea patogenezei bolilor hepatice la pacienți cu defecte congenitale ale metabolismului acizilor biliari) s-a desfășurat în perioada 1992-2009, pentru a evalua eficacitatea și siguranța terapeutică a acidului colic în tratamentul persoanelor cu defecte congenitale identificate ale metabolismului acizilor biliari. Studiul a avut o structură deschisă (cu medicație cunoscută), cu o singură ramură, nerandomizată. În total, 85 de pacienți au luat parte la studiul clinic. Dintre acești 85 de pacienți, 52 prezentau tulburări ale sintezei acizilor biliari primari, manifestate sub formă de defecte ale următoarelor 3 enzime individuale:

- deficit de sterol 27-hidroxilază (manifestându-se sub formă de CTX; n=5)
- deficit de AMACR (n=1)
- deficit de CYP7A1 (n=1)

În total, 79 de pacienți au fost tratați cu acid colic, 49 dintre aceștia prezentând defecte ale unei enzime individuale..

Studiul CAC-002-01 (un studiu de continuare cu medicație cunoscută, monocentric, nerandomizat privind tratamentul cu acid colic sub forma farmaceutică de capsule la subiecți cu defecte congenitale ale sintezei acizilor biliari) a fost continuarea studiului CAC-91-10-10 și a fost inițiat la 1 ianuarie 2010. Studiul a fost finalizat la data de 31 iulie 2016. A urmat o structură deschisă (cu medicație cunoscută), cu o singură ramură, nerandomizată și a inclus atât subiecți eligibili, tratați în prealabil cu acid colic în cadrul studiului CAC-91-10-10 și CAC-001-01, cât și subiecți nou diagnosticați. Au fost evaluate eficacitatea și siguranța terapeutică a tratamentului cu acid colic la pacienți cu defecte congenitale ale metabolismului acizilor biliari. În total, 53 de pacienți au luat parte la studiul clinic și li

s-a administrat cel puțin o doză de acid colic; 22 (42%) nu fuseseră tratați în prealabil, adică li s-a administrat prima doză de acid colic în timpul studiului CAC-002-01. Din cei 53 de pacienți tratați, 41 (77%) prezentau tulburări ale sintezei acizilor biliari primari, manifestate sub formă de defecte ale unor enzime individuale, inclusiv: deficit de sterol 27-hidroxiilază (manifestându-se sub formă de CTX; n=8) și deficit de AMACR (n=1).

În toate studiile s-a administrat o doză de 10-15 mg/kg și zi.

Eficacitatea a fost demonstrată în două moduri:

- (a) tratamentul cu acid colic determină o ameliorare a funcției hepatice, demonstrată prin valori îmbunătățite ale testelor funcționale hepatice,
- (b) datele provenite din spectrometria de masă cu bombardament rapid cu fascicul de atomi (FAB-MS) au demonstrat eficacitatea dovedind că tratamentul cu acid colic determină suprimarea acizilor biliari anormali din urină, care au condus inițial la acest diagnostic.

Dintre toți pacienții tratați în cadrul studiului CAC-91-10-10, 49 de pacienți prezentau defecte enzimice individuale. În această grupă de pacienți, aproximativ un sfert aveau vârsta de 6 luni sau mai mică la momentul diagnosticării și aproximativ o treime aveau între 7 și 36 de luni. În medie, pacienții din această subgrupă aveau 3 ani la momentul inițierii tratamentului, vârsta minimă și cea maximă fiind de 0 și, respectiv, 14 ani.

În studiul CAC-002-01, vârsta medie a pacienților la momentul inițial de referință a fost de 9,0 ani, vârstele variind între 0,1 și 35,6 ani. Pacienții cu această boală prezintă adesea comorbidități semnificative, incluzând afectare a SNC, care nu ar putea fi tratate prin rezolvarea defectelor biliare.

Dintre cei 49 de pacienți cu defecte enzimice individuale tratați în cadrul studiului CAC-91-10-10 și incluși în analiza de siguranță, 42 aveau cel puțin o evaluare pre-tratament și una post-tratament pentru determinarea acizilor biliari din urină și teste funcționale hepatice; măsurători ale înălțimii și greutateii și au fost incluși în analiza de eficacitate primară.

Dintre cei 52 de pacienți enumerați mai sus care au fost incluși în studiul CAC-91-10-10 în perioada de studiu de 17 ani, 6 au decedat, 3 nu prezentau semne ale eficacității tratamentului, 4 au terminat studiul, 10 au fost pierduți din evidență, iar pentru un pacient recuperarea datelor nu a avut succes.

Dintre cei 41 de pacienți enumerați mai sus care au fost tratați în cadrul studiului CAC-002-01, 13 pacienți s-au retras: 8 din cauza EA, 1 din cauza lipsei/pierderii eficacității, 1 a fost pierdut din evidențe și 3 și-au retras consimțământul.

În studiul CAC-91-10-10, analiza de eficacitate a demonstrat că tratamentul cu acid colic a ameliorat semnificativ (respectiv a scăzut) excreția de acizi biliari în urină la pacienții cu defecte enzimice individuale. De asemenea, au fost observate ameliorări generale ale valorilor concentrațiilor de acizi biliari atipici în urină, în grupele cu defect individual. La pacienții cu CTX (N=3), valorile acizilor biliari în urină la momentul inițial au fost normale la 1 pacient și crescute la 2 pacienți, crescute la toți pacienții în cadrul analizei valorii celei mai proaste post-tratament și normale în cadrul evaluării celei mai bune valori post-nivel inițial de referință la toți cei 3 pacienți. Valorile serice ale transaminazelor s-au situat sub LSVN la 1 pacient și au fost crescute (≥ 2 ori LSVN) la 2 pacienți la nivelul inițial de referință, au fost crescute la 2 pacienți în cadrul analizei celei mai proaste valori post-nivel inițial de referință, dar s-au situat sub LSVN la toți cei 3 pacienți în cadrul analizei celei mai bune valori post-tratament.

Analiza de eficacitate a demonstrat, de asemenea, că tratamentul cu acid colic a îmbunătățit semnificativ valorile serice ale ALT și AST la pacienții clasificați în funcție de defectele enzimice individuale. În ceea ce privește evaluările primare, au fost demonstrate modificări în direcția îmbunătățirii valorilor serice ale ALT și AST pentru grupele cu defect individual.

În Studiul CAC-002-01 efectuat în mod global la pacienți cu defecte ale unei enzime individuale, valorile acizilor biliari în urină și ale transaminazelor serice nu au prezentat modificări semnificative de la nivelul inițial de referință comparativ cu valoarea cea mai proastă post-nivel inițial de referință. S-au observat modificări semnificative statistic în cadrul analizei de la nivelul inițial de referință, comparativ cu valoarea cea mai bună post-nivel inițial de referință în ceea ce privește acizii biliari în urină, cu scăderi substanțiale ale valorilor anormale marcate, semnificative și ușoare și creșteri în spectrul normal. De asemenea, au fost observate îmbunătățiri semnificative statistic în cadrul analizelor de la nivelul inițial de referință, comparativ cu valoarea cea mai bună post-nivel inițial de referință în ceea ce privește transaminazele serice. Înălțimea și greutatea au prezentat îmbunătățiri similare. Valorile totale medii ale bilirubinemiei au rămas stabile în cadrul analizei valorii de la nivelul inițial de referință, comparativ cu valoarea cea mai proastă post-nivel inițial de referință și au scăzut în cadrul analizei valorii de la nivelul inițial de referință, comparativ cu analiza valorii celei mai bune post-nivel inițial de referință.

În cadrul subgrupului de pacienți cu CTX (n=8), 3 au efectuat tranziția de la CAC-91-10-10 și au urmat tratament cu acid colic la începutul studiului. Restul de 5 pacienți erau netratați în prealabil. Valorile acizilor biliari în urină au fost normale la toți pacienții (100%) la nivelul inițial de referință și la evaluările valorii celei mai proaste post-nivel inițial de referință, precum și la majoritatea pacienților (88%) la evaluarea valorii celei mai bune post-nivel inițial de referință; 1 pacient (12%) a prezentat o creștere ușoară a valorilor acizilor biliari în urină la evaluarea celei mai bune valori post-nivel inițial de referință. Valorile serice ale transaminazelor s-au situat sub LSVN la majoritatea pacienților (71-100%) la nivelul inițial de referință, la majoritatea pacienților (86%) la evaluarea celei mai proaste valori post-nivel inițial de referință și la toți pacienții (100%) la evaluarea celei mai bune valori post-nivel inițial de referință.

Copii și adolescenți

Experiența clinică raportată provine de la o populație de pacienți cu tulburări ale sintezei acizilor biliari primari, care include în principal sugari, începând cu vârsta de o lună, copii și adolescenți.

Alte informații

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii și din motive etice nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Particularități farmacocinetice

Distribuția și efectele farmacologice ale acizilor biliari, cum este acidul colic, sunt în principal limitate la circulația enterohepatică, aceasta incluzând intestinul, vena portă, ficatul și căile biliare.

Acidul colic administrat pe cale orală este absorbit prin difuzie pasivă de-a lungul întregului tract gastrointestinal. Odată absorbit, acidul colic exogen va intra în baza de acizi biliari a organismului și va trece prin mai multe cicluri ale circulației enterohepatice. Acidul colic va fi transportat spre ficat prin vena portă, în care se leagă moderat de albumină. În ficat, acidul colic este extras din vena portă prin mai multe mecanisme, incluzând difuzie pasivă și transportori. În ficat, acidul colic este amidat, în proporții specifice speciei, cu glicină și/sau taurină, într-o formă conjugată mai hidrofilă. Acidul colic conjugat este secretat în bilă și va trece în intestinul subțire, unde, în asociere cu alte componente ale bilei, își va îndeplini principala funcție digestivă. Acidul colic conjugat este absorbit în ileon prin intermediul transportorilor, transportat înapoi în ficat, unde intră într-un alt ciclu de circulație enterohepatică.

Eventuala cantitate de acid colic conjugat neabsorbită în ileon va trece în intestinul inferior, unde acidul colic conjugat poate fi supus metabolizării bacteriene, în principal deconjugare și 7-dehidroxilare. Acidul colic deconjugat și acidul deoxicolic, produsul 7-dehidroxilării, sunt absorbiți pasiv în intestinul inferior și transportați înapoi spre ficat prin vena portă, unde va avea loc reconstituirea. În acest mod, marea majoritate a bazei de acizi biliari este conservată și va parcurge mai multe cicluri în timpul

hrănirii. Eventuala cantitate de acid colic neabsorbită va fi excretată în fecale, fie sub formă de acid colic nemodificat, fie sub formă de acid colic dehidroxilat prin metabolizarea bacteriană.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii formale de siguranță preclinică; totuși, datele din literatura de specialitate nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Există un număr limitat de studii care au demonstrat că acidul colic administrat pe cale orală timp de până la 26 de săptămâni la doze semnificativ mai mari decât doza terapeutică a fost bine tolerat la animale, fără mortalități, fără efecte asupra greutateii corporale sau a consumului de alimente și fără dovezi de rezultate macroscopice sau microscopice hepatice semnificative. În studiile cu doză repetată, efectele acidului colic raportate frecvent au inclus scăderea greutateii corporale, diaree și leziuni hepatice asociate cu valori serice crescute ale transaminazelor, deși acestea se consideră a fi asociate efectelor farmacologice ale metabolismului acizilor biliari. Greutatea crescută a ficatului și calculii biliari au fost raportați în studiile cu doză repetată, în cadrul cărora acidul colic a fost administrat concomitent cu colesterol.

Creșterea ușoară a tensiunii arteriale a fost vizibilă la șobolani după 30 de zile de administrare a acidului colic, la doze de aproximativ 4 ori mai mari decât doza terapeutică, cu răspunsuri vasoconstrictoare crescute la noradrenalină, asociindu-se valori scăzute ale concentrației plasmatice a aldosteronului și valori crescute ale concentrației plasmatice a corticosteronului, dar nu au fost observate reacții adverse semnificative clinic.

Acidul colic nu este mutagen; cu toate acestea, administrarea concomitentă a acidului colic cu substanțe cancerigene cunoscute a prezentat o creștere a formării tumorilor, în comparație cu substanța cancerigenă administrată separat. Această constatare a determinat identificarea acidului colic drept agent favorizant al tumorilor, considerat a fi astfel prin intermediul hiperproliferării epitelului colorectal în prezența acizilor biliari secundari.

Administrarea unei doze unice de acid colic pe cale intravenoasă la oi gestante aflate în faza târzie a gestației a demonstrat expunerea sistemică a fătului la acid colic, fără niciun efect asupra mamei sau a fătului, în afară de o creștere a numărului de parturii premature. Relevanța datelor de la animale în ceea ce privește siguranța terapiei cu acid colic este incertă, din cauza variabilității ridicate cunoscute de la un animal la altul a homeostazei acizilor biliari. Alcooli biliari și acizii biliari prezintă o diversitate structurală remarcabilă de la o specie de animale la alta.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină silicificată
Stearat de magneziu

Capsula de 250 mg

Gelatină
Dioxid de titan (E171)

Cerneala de inscripționare

Shellac Glaze (E904)
Propilenglicol (E1520)
Soluție de amoniac concentrată (E527)

Hidroxid de potasiu (E525)
Oxid negru de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După deschiderea flaconului, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din PEÎD, cu capacitatea de 185 ml, de culoare albă, sigilat prin inducție, cu un sistem de închidere cu dimensiunea de 38 mm, de culoare albă, cu sistem de închidere securizat pentru copii, constând dintr-un dop filetat canelat din PEÎD și o căptușeală de etanșeizare prin inducție (carton, ceară și folie de aluminiu).

Mărimi de ambalaj: 90 de capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Utilizare la copii și adolescenți

Pentru sugarii și copiii care nu pot înghiți capsule, capsula poate fi deschisă ușor, iar conținutul poate fi amestecat cu alimente. Pentru sugarii mici, conținutul poate fi amestecat cu lapte praf pentru sugari, lapte matern muls sau piure de fructe, iar pentru sugarii și copiii mai mici de 6 ani, poate fi amestecat cu alimente moi, cum sunt piure de cartofi sau piure de mere. Amestecul trebuie administrat imediat după preparare. Amestecarea conținutului capsulei are scopul de a masca eventualul gust neplăcut care rezultă ca urmare a deschiderii capsulelor, dar nu sunt disponibile date privind compatibilitatea sau palatabilitatea. Conținutul capsulei va rămâne sub formă de granule fine în lapte sau alimente.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/895/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

20 noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

<{ZZ luna AAAA}>

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Franța

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în termen de 6 luni de la autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea în fiecare stat membru, DAPP va stabili materialele educaționale definitive împreună cu autoritatea competentă din statul membru respectiv. DAPP se va asigura că, în momentul lansării, toți medicii care urmează să prescrie produsul primesc informații referitoare la utilizarea corectă și sigură a produsului.

Materialele educaționale ale medicului trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Informații referitoare la:
 - Calcularea dozei corecte și necesitatea de a instrui îngrijitorii cu privire la modul corect de administrare a produsului
 - Simptomele și semnele de supradozaj și abordarea terapeutică a acestuia

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Monitorizarea siguranței și eficacității pe termen lung la pacienții tratați cu Kolbam pe baza unui registru al pacienților ale cărui detalii sunt reflectate în planul de management al riscului. Registrul va monitoriza acumularea datelor privind eficacitatea și siguranța în tratamentul defectelor congenitale ale sintezei acizilor biliari primari la sugari, copii, adolescenți și adulți cu deficite de sterol 27-hidroxiilază (manifestându-se sub formă de xantomatoză cerebrotendinoasă, CTX), 2- (sau α -) metilacil-CoA racemază (AMACR) și colesterol 7 α -hidroxiilază (CYP7A1). Rapoartele privind progresul recrutării din cadrul registrului vor fi depuse împreună cu RPAS-urile și reevaluările anuale. Progresele și rezultatele din registru vor sta la baza reevaluărilor anuale ale profilului beneficiu/risc al Kolbam.	- RPAS-uri - Reevaluări anuale

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON EXTERIOARĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kolbam 50 mg capsule
acid colic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține acid colic 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă
90 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se mesteca capsula.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
A se utiliza în decurs de 3 luni de la deschidere.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Returnați farmacistului orice medicament neutilizat în vederea eliminării.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/895/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kolbam 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kolbam 50 mg capsule
acid colic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține acid colic 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă
90 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se mesteca capsula.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
A se utiliza în decurs de 3 luni de la deschidere.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Returnați farmacistului orice medicament neutilizat în vederea eliminării.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/895/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON EXTERIOARĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kolbam 250 mg capsule
acid colic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține acid colic 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă
90 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se mesteca capsula.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
A se utiliza în decurs de 3 luni de la deschidere.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Returnați farmacistului orice medicament neutilizat în vederea eliminării.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/895/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kolbam 250 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kolbam 250 mg capsule
acid colic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține acid colic 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă
90 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se mesteca capsula.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
A se utiliza în decurs de 3 luni de la deschidere.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Returnați farmacistului orice medicament neutilizat în vederea eliminării.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/895/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

19. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

20. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Kolbam 50 mg capsule
Kolbam 250 mg capsule
acid colic

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Kolbam și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Kolbam
3. Cum să utilizați Kolbam
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kolbam
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. CE ESTE KOLBAM ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Kolbam conține o substanță numită acid colic.

În organism, acidul colic este produs în mod natural în ficat și face parte din bilă, un lichid care ajută digestia și absoarbe grăsimile și vitaminele din alimente. Acidul colic favorizează, de asemenea, creșterea normală a copiilor. Pacienții cu anumite tipuri de afecțiuni numite defecte congenitale ale sintezei biliare nu pot produce acid colic și bilă în mod normal, fapt ce determină producerea și acumularea de substanțe anormale, care pot fi dăunătoare pentru ficat.

Kolbam este utilizat pentru a trata aceste „defecte congenitale ale sintezei acizilor biliari”. Prin înlocuirea acidului colic care lipsește, este stimulată producerea de bilă normală și este prevenită acumularea de substanțe anormale în ficat. La sugarii aflați în creștere, tratamentul cu acid colic ajută la dezvoltarea normală a ficatului și a sistemului de circulație a bilei.

Kolbam poate fi utilizat începând de la vârsta de o lună, iar pacienții afectați de aceste boli vor avea nevoie de tratament pentru tot restul vieții lor.

2. CE TREBUIE SĂ ȘTIȚI ÎNAINTE SĂ LUAȚI KOLBAM

Nu luați Kolbam

- dacă sunteți alergic la acid colic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

- dacă luați fenobarbital (un medicament utilizat pentru tratamentul epilepsiei). Vezi pct. „Kolbam împreună cu alte medicamente”.

Atenționări și precauții

În timpul tratamentului dumneavoastră, medicul va efectua diferite analize de sânge și de urină, în diferite momente, pentru a vedea cum face față organismul dumneavoastră acestui medicament și pentru a putea calcula doza de care aveți nevoie. Vor fi necesare analize mai frecvente dacă vă aflați în perioada de creștere rapidă, dacă sunteți bolnav sau dacă sunteți gravidă.

Dacă aveți o afecțiune numită hipertrigliceridemie familială, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă mărească doza de acid colic.

Medicul dumneavoastră vă va oferi recomandări dacă trebuie să încetați tratamentul cu acid colic din orice motiv.

Copii

Acidul colic nu a fost studiat din punct de vedere al siguranței și eficacității la sugarii cu vârsta mai mică de o lună.

Vârstnici

Acidul colic nu a fost studiat din punct de vedere al siguranței și eficacității la persoane cu vârsta peste 65 de ani.

Kolbam împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Fenobarbitalul poate împiedica efectele acidului colic. Nu luați fenobarbital în timpul tratamentului cu acid colic. Vezi mai sus la pct. „Nu luați Kolbam”.

Ciclosporina poate modifica concentrațiile de acid colic din sânge. Dacă medicul dumneavoastră consideră necesară continuarea administrării de ciclosporină, acesta vă va monitoriza îndeaproape concentrațiile de acizi biliari din sânge și urină și va modifica doza de acid colic, în mod corespunzător.

Medicamentele utilizate pentru scăderea concentrațiilor de colesterol din sânge, cum sunt colestiramina, colestipolul sau colesvelamul, și anumite medicamente antiacide care conțin aluminiu (de exemplu, medicamente utilizate pentru indigestie) pot afecta absorbția de acid colic. Medicul dumneavoastră vă va recomanda să luați acid colic cu cel puțin 5 ore înaintea sau după administrarea celui alt medicament.

Acestea sunt câteva dintre medicamentele care pot afecta modul în care acționează Kolbam:

- estrogen,
- contraceptive orale,
- medicamente hipolipemiente, cum este clofibrat

Acestea cresc producerea de colesterol la nivelul ficatului și, drept urmare, nu permit acidului colic să acționeze eficient.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Se poate avea în vedere utilizarea acidului colic în timpul sarcinii, dacă medicul consideră că beneficiile pentru dumneavoastră sunt mai mari decât potențialul risc. Cereți sfatul medicului dumneavoastră.

Puteți continua să vă alăptați copilul în timpul tratamentului cu acid colic, deoarece concentrațiile din laptele matern sunt considerate prea mici pentru a face rău copilului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se preconizează că acest medicament vă va afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. CUM SĂ LUAȚI KOLBAM

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată se bazează pe greutatea dumneavoastră corporală (10-15 mg per kg) și este luată fie sub forma unei doze unice, o dată pe zi, fie împărțită în două doze, una dimineața și una seara. Medicul dumneavoastră vă va spune câte capsule trebuie să luați și când trebuie să luați capsulele.

Se recomandă administrarea capsulelor împreună cu alimente, deoarece acest lucru poate ajuta la creșterea eficacității acidului colic și reduce totodată probabilitatea apariției diareii.

Utilizarea la copii

Pentru sugarii și copiii care nu pot înghiți capsule, deschideți capsula răsucind-o ușor și adăugați conținutul în laptele praf pentru sugari, în lapte de sân muls sau în piure de fructe, într-un recipient curat, corespunzător. Amestecul trebuie administrat imediat după preparare.

Această amestecare a conținutului capsulei cu alimente ar trebui să mascheze eventualul gust neplăcut al medicamentului. Conținutul capsulei va rămâne sub formă de granule fine în lapte sau alimente.

Este important ca sugarului sau copilului mic să i se administreze întregul conținut al capsulei, în situațiile în care nu se pot administra capsule întregi. Încercați să vă asigurați că, dacă orice parte a dozei este scuipată sau refuzată, aceasta trebuie administrată din nou.

Utilizarea la adulți

Înghițiți fiecare capsulă, întreagă, cu o cantitate suficientă de apă, imediat înainte sau imediat după masă. Nu mestecați capsula. Nu luați mai multe capsule decât v-a recomandat medicul.

Dacă luați mai mult Kolbam decât trebuie

Este puțin probabil ca acidul colic să provoace reacții adverse grave, dar trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră pentru recomandări, dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ați/a luat mai mult decât cantitatea prescrisă.

Dacă uitați să luați Kolbam

Luăți următoarea doză imediat ce vă amintiți, atât timp cât sunt mai mult de 12 ore până la următoarea doză. Nu luați niciodată o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Dacă încetați să luați Kolbam

Acest medicament este destinat utilizării de lungă durată. Dacă încetați să îl mai luați, substanțele anormale din bila dumneavoastră se pot acumula din nou, până la concentrațiile de dinaintea inițierii tratamentului, putând cauza leziuni la nivelul ficatului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- arsuri în capul pieptului (reflux gastric)
- diaree
- stare generală de rău (indispoziție generală)
- îngălbenire a pielii (icter)
- leziuni ale pielii
- senzație de rău (greață ușoară)
- senzație de furnicături și înțepături (neuropatie periferică ușoară)

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Creștere a valorilor enzimelor hepatice (transaminaze serice)
- Calcuri biliari
- Mâncărimi ușoare (prurit)

Reportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ KOLBAM

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A se utiliza în decurs de 3 luni de la deschidere.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. CONȚINUTUL AMBALAJULUI ȘI ALTE INFORMAȚII

Ce conține Kolbam

- Substanța activă este acidul colic.
Kolbam 50 mg: Fiecare capsulă conține acid colic 50 mg.
Kolbam 250 mg: Fiecare capsulă conține acid colic 250 mg.
- Celelalte componente sunt:
Conținutul capsulei:
 - Celuloză microcristalină silicificată
 - Stearat de magneziu

Capsula:

- Gelatină
- Dioxid de titan (E171)

Capsula Kolbam 50 mg conține, de asemenea, oxid roșu de fer (E172).

Cerneala de inscripționare

- Shellac Glaze (E904)
- Propilenglicol (E1520)
- Soluție de amoniac concentrată (E527)
- Hidroxid de potasiu (E525)
- Oxid negru de fer (E172)

Cum arată Kolbam și conținutul ambalajului

Kolbam este disponibil sub formă de capsule. Fiecare capsulă conține o pulbere albă. Kolbam 50 mg se prezintă sub formă de capsule portocalii (inscripționat cu "ASK001" și "50 mg"cu cerneală neagră).. Kolbam 250 mg se prezintă sub formă de capsule albe (inscripționat cu "ASK002" și "250 mg"cu cerneală neagră).

Cutii conținând 90 de capsule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantulDeținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Franța

Acest prospect a fost revizuit în ZZlunaAAAA.

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.