

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Kolbam 50 mg tvrdé kapsuly.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 50 mg kyseliny cholovej.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

50 mg kapsula: Kapsula s veľkosťou 2 so sýto oranžovým (švédska oranžová) vrchnákom a telom (Čierny odtlačok: "ASK001" a "50 mg"). Kapsuly obsahujú biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kolbam je indikovaný na liečbu vrodených porúch syntézy primárnych žľových kyselín v dôsledku deficiencie sterol 27-hydroxylázy (ktorá sa prejavuje ako cerebrotendinózna xantomatóza, CTX), deficiencie 2- (alebo α -) metylacyl-CoA-acemázy (AMACR) alebo deficiencie cholesterol 7 α -hydroxylázy (CYP7A1) u dojčiat, detí alebo dospelých vo veku od 1 mesiaca do 18 rokov a dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musia začať a sledovať lekári vrátane pediatrov so skúsenosťami s liečbou jednotlivých deficiencií..

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie kyseliny cholovej pri liečbe vrodených porúch syntézy primárnych žľových kyselín je 10 - 15 mg/kg podávaná denne buď ako jedna denná dávka alebo ako rozdelené dávky pre dospelých aj pediatrických pacientov. Dávka sa má následne titrovať na dosiahnutie želaného účinku, nemá však prekročiť maximum 15 mg/kg/deň.

Keď vypočítaná dávka nie je násobkom čísla 50, má sa zvoliť najbližšia dávka pod maximálnou dávkou 15 mg/kg/deň, pokiaľ je dostatočná na supresiu žľových kyselín v moči. V opačnom prípade sa má zvoliť nasledujúca vyššia dávka.

Pacienti majú byť sledovaní najprv každé 3 mesiace počas prvého roka, potom každých 6 mesiacov počas ďalších nasledujúcich troch rokov a potom raz za rok. V prípade, že trvalo chýba terapeutická odpoveď na monoterapiu kyselinou cholovou, majú sa zvážiť ďalšie liečebné možnosti, pozri časť 4.4.

Pri začatí liečby a úprave dávky sa majú intenzívne sledovať hladiny žlčových kyselín v sére a moči pomocou vhodných analytických metód. Majú sa zistiť koncentrácie následne syntetizovaných abnormálnych metabolitov žlčových kyselín. Má sa vybrať najnižšia dávka kyseliny cholovej, ktorá účinne redukuje metabolity žlčových kyselín čo najbližšie k nule.

Pacientov, ktorí boli predtým liečení inými žlčovými kyselinami alebo inými prípravkami obsahujúcimi kyselinu cholovú, treba rovnakým spôsobom pozorne sledovať pri začatí liečby Kolbamom. Dávka sa má primerane upraviť, ako je opísané vyššie.

Majú sa sledovať aj parametre pečene. Súbežné zvýšenie sérovej hladiny gamaglutamyltransferázy (Gama GT), alanínaminotransferázy (ALT) a/alebo sérovej hladiny žlčových kyselín nad normálne úrovne môžu naznačovať predávkovanie. Pozorovalo sa prechodné zvýšenie hladiny transamináz na začiatku liečby kyselinou cholovou, ktoré nenaznačuje potrebu zníženia dávky, ak hladina enzýmu gama GT nie je zvýšená a ak hladiny žlčových kyselín v sére klesajú alebo sú v normálnom rozsahu.

Po úvodnom období sa má každý rok stanoviť prinajmenšom hladina žlčových kyselín v sére a moči (pomocou vhodných analytických metód) a parametre pečene a dávka sa má primerane upraviť. Majú sa vykonať ďalšie alebo častejšie vyšetrenia na sledovanie liečby v obdobiach rýchleho rastu, súbežného ochorenia a gravidity (pozri časť 4.6).

Osobitné populácie

Pacienti s familiárnou hypertriglyceridémiou

Predpokladá sa, že pacienti s novodiagnostikovanou hypertriglyceridémiou alebo s rodinnou anamnézou familiárnej hypertriglyceridémie budú nedostatočne absorbovať kyselinu cholovú z čreva. V prípade pacientov s familiárnou hypertriglyceridémiou sa bude musieť stanoviť a v prípade potreby upraviť dávka kyseliny cholovej a na supresiu žlčových kyselín v moči bude možno potrebná zvýšená dávka (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kyseliny cholovej u novorodencov mladších ako jeden mesiac neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti (starší ako 65 rokov)

Bezpečnosť a účinnosť kyseliny cholovej u starších pacientov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Porucha funkcie obličiek

K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch s poruchou funkcie obličiek. Týchto pacientov však treba pozorne sledovať a dávka kyseliny cholovej sa má titrovať individuálne.

Porucha funkcie pečene

Väčšina pacientov s vrodenu poruchou metabolizmu žlčových kyselín v čase stanovenia diagnózy trpela určitým stupňom poruchy funkcie pečene, pričom počas liečby došlo u väčšiny pacientov k zmierneniu poruchy funkcie pečene alebo jej vymiznutiu. Dávka kyseliny cholovej sa má upraviť individuálne.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o liečbe kyselinou cholovou u pacientov s vrodenými poruchami metabolizmu žlčových kyselín a s poruchou funkcie pečene, ktorá nesúvisí s ich primárnym ochorením. Vzhľadom na to, že k dispozícii nie sú klinické skúsenosti s takýmito pacientmi, nemôžu byť vydané žiadne odporúčania pre úpravu dávkovania. Pacienti s poruchou funkcie pečene, ktorá nesúvisí s ich primárnym ochorením a ktorí sú liečení kyselinou cholovou, sa pozorne sledujú.

Spôsob podávania

Odporúča sa užívať kyselinu cholovú spolu s jedlom (pozri časť 4.5) každý deň približne v rovnakom čase, ráno a/alebo večer. Kapsuly sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou.

V prípade dojčiat a detí, ktoré nemôžu kapsuly prehltnúť, sa kapsuly môžu otvoriť a obsah možno pridať do detskej výživy alebo džúsu. Ďalšie informácie sú uvedené v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné použitie s fenobarbitalom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba kyselinou cholovou sa má zastaviť, ak sa v prípade abnormálnej hepatocelulárnej funkcie stanovenej na základe protrombínového času hepatocelulárna funkcia nezlepší do 3 mesiacov po začatí liečby kyselinou cholovou. Má sa pozorovať súbežné zníženie celkovej hladiny žlčových kyselín v moči.

Liečba sa má zastaviť skôr, ak sa objavia jasné ukazovatele závažného zlyhávania pečene.

Familiárna hypertriglyceridémia

Môže sa stať, že pacienti s novo diagnostikovanou hypertriglyceridémiou alebo s rodinnou anamnézou familiárnej hypertriglyceridémie budú nedostatočne absorbovať kyselinu cholovú z čreva. U pacientov s familiárnou triglyceridémiou je nevyhnutné stanoviť dávku kyseliny cholovej a podľa potreby ju upraviť (pozri časť 4.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie skúmajúce súbežné podávanie kyseliny cholovej a ďalších liekov alebo jedla.

Preukázalo sa, že fenobarbital zvyšuje veľkosť poolu kyseliny cholovej a jej premenu, a preto má antagonistický vplyv na želaný účinok kyseliny cholovej u pacientov. Použitie fenobarbitalu u pacientov liečených kyselinou cholovou je preto kontraindikované (pozri časť 4.3).

Liekové interakcie s kyselinou cholovou sa týkajú najmä liekov, ktoré majú schopnosť prerušiť enterohepatálny obeh žlčových kyselín, ako sú napríklad sekvestranty cholesteramín, kolestipol alebo kolesevelam. Preukázalo sa, že antacidy obsahujúce hliník adsorbujú žlčové kyseliny *in vitro* a možno očakávať, že znížia hladiny kyseliny cholovej rovnako, ako sekvestranty žlčových kyselín. Ak by bolo potrebné použiť prípravok obsahujúci jednu z týchto látok, prípravok sa musí užiť najmenej 5 hodín pred podaním alebo po podaní kyseliny cholovej.

Cyklosporín mení farmakokinetiku kyseliny cholovej tým, že inhibuje vychytávanie v pečeni a hepatobiliárnu sekréciu žlčových kyselín, a tiež prostredníctvom svojej farmakodynamiky inhibíciou cholesterol 7 α -hydroxylázy. Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu. Ak sa podávanie cyklosporínu považuje za nevyhnutné, majú sa pozorne sledovať hladiny žlčových kyselín v sére a moči a dávka kyseliny cholovej sa má primerane upraviť.

Estrogény, perorálna antikoncepcia a klobibrát (a pravdepodobne aj ďalšie látky znižujúce hladinu lipidov) zvyšujú hepatálnu sekréciu cholesterolu a podporujú vytváranie žlčových kameňov obsahujúcich cholesterol, a preto môžu pôsobiť proti účinku kyseliny cholovej. Účinnosť liečby kyselinou cholovou by mohlo znížiť súbežné podávanie akýchkoľvek liekov, ktoré sa podieľajú na cholestáze indukovanej liekmi prostredníctvom inhibície transportérov. V takýchto prípadoch sa majú pozorne sledovať hladiny kyseliny cholovej v sére/žlči a dávka sa má primerane upraviť.

Vplyv jedla na biologickú dostupnosť kyseliny cholinej sa neskúmal. Teoreticky je však možné, že podávanie jedla môže zvýšiť biologickú dostupnosť kyseliny cholinej a zlepšiť znášanlivosť. Odporúča sa užívať kyselinu cholinu spolu s jedlom (pozri časť 4.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje o bezpečnosti používania kyseliny cholinej u gravidných žien sú obmedzené. U žien užívajúcich kyselinu cholinu boli hlásené gravidity s normálnym výsledkom. Obmedzené údaje zo štúdií na zvieratách nepoukazujú na priamu reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Použitie kyseliny cholinej počas gravidity sa môže vziať do úvahy, pokiaľ lekár usúdi, že prínosy pre pacientku prevyšujú možné riziko.

Laktácia

Informácie o vylučovaní kyseliny cholinej a jej metabolitov do ľudského mlieka sú nedostatočné. Dostupné údaje u zvierat preukázali vylučovanie kyseliny cholinej do mlieka (pozri časť 5.3). Pri použití terapeutických dávok sa neočakávajú žiadne účinky na dojčených novorodencov/dojčatá, keďže systémová expozícia dojčiacich žien kyseline cholinej je zanedbateľná (pozri časť 5.2). Kyselina cholinová sa môže použiť počas laktácie, ak lekár usúdi, že prínosy pre pacientku prevyšujú možné riziko.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve kyseliny cholinej na fertilitu. Pri použití terapeutických dávok sa neočakáva žiadny vplyv na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce vplyv lieku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Kyselina cholinová nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie u pacientov (dospelých aj detí) užívajúcich kyselinu cholinu sú zvyčajne mierne až stredne závažné. V ďalej uvedenej tabuľke sa nachádzajú hlavné pozorované reakcie. Tieto udalosti boli prechodné a zvyčajne nenarúšali liečbu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Na základe údajov z klinických skúšaní sú nežiaduce reakcie u pacientov (dospelých aj detí) užívajúcich kyselinu cholinu zvyčajne mierne až stredne závažné a sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov). V nasledujúcej tabuľke sa tiež nachádzajú nežiaduce reakcie s neznámou frekvenciou uvedené v literatúre.

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Preferovaný výraz	Frekvencia
<i>Poruchy nervového systému</i>	mierna periférna neuropatia	Časté
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	hnačka	Časté
	mierna nauzea	Časté
	mierny reflux	Časté
	stredne závažná hnačka	Časté
	refluxná ezofagitída	Časté
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	žltáčka	Časté
	zvýšená hladina transamináz v sére	Neznáme
	žlčové kamene	Neznáme
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	kožné lézie	Časté
	pruritus	Neznáme
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	nevoľnosť	Časté

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie uvedené v literatúre sú pruritus a zvýšená hladina transamináz v sére u jedného alebo dvoch detí liečených vysokými dávkami kyseliny cholovej, pričom však tieto nežiaduce reakcie po podávaní znížených dávok vymizli. Je tiež známe, že v prípade nadmerného dávkovania kyseliny cholovej sa vyskytuje hnačka.

Po dlhodobej liečbe boli hlásené žlčové kamene.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Boli hlásené epizódy symptomatického predávkovania (alebo nadmerného dávkového režimu) vrátane náhodného predávkovania. Klinické prejavy boli obmedzené na pruritus a hnačku. V laboratórnych testoch sa preukázalo zvýšenie gamaglutamyltransferázových (Gama GT) transamináz v sére a koncentrácií žlčových kyselín v sére. Zníženie dávky viedlo k vymiznutiu klinických prejavov a úprave abnormálnych laboratórnych parametrov.

V prípade predávkovania treba pacienta sledovať a má byť liečený symptomaticky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: terapia žlčníka a pečene, prípravky obsahujúce žlčové kyseliny; ATC kód: A05AA03

Mechanizmus účinku

Po podaní kyseliny cholovej sa pozoruje redukcia syntézy žlčových kyselín a silný pokles alebo takmer úplné vymiznutie abnormálnych žlčových kyselín. Súbežne s vymiznutím atypických metabolitov žlčových kyselín sa pozoruje nepretržité znižovanie a normalizácia hladiny pečenej enzýmov v sére. Liečba perorálnou kyselinou cholovou v terapeutických dávkach stimuluje tok

a sekréciu žlče, inhibuje produkciu a akumuláciu hepatotoxických a cholestatických prekursorov žlčových kyselín a uľahčuje absorpciu tuku bez toxických vedľajších účinkov.

Farmakodynamické účinky

Vrodené poruchy syntézy primárnych žlčových kyselín zahŕňajú vrodené poruchy primárnych enzýmov zodpovedných za katalyzovanie hlavných reakcií v syntéze kyseliny cholovej a kyseliny chenodeoxycholovej. V literatúre je opísaných niekoľko porúch enzýmov. Primárne poruchy okrem iného zahŕňajú:

- deficienciu sterol 27-hydroxylázy (ktorá sa prejavuje CTX),
- deficienciu AMACR,
- deficienciu CYP7A1.

Cieľom liečby exogénnou kyselinou cholovou je nahradiť fyziologickú žlčovú kyselinu v prípadoch vrodených porúch syntézy žlčových kyselín. Kyselina cholová je jednou z primárnych žlčových kyselín u človeka, od ktorej závisia dôležité fyziologické funkcie. Účelom nahradenia chýbajúcej kyseliny cholovej je obnoviť hlavné funkcie tejto žlčovej kyseliny, ku ktorým patrí transport lipidov vo forme zmiešaných micel, aktivácia kolipázy, trávenie a absorpcia tuku, absorpcia vitamínov rozpustných v tuku a indukcia toku žlče, čím sa zabráni cholestáze.

Farmakodynamickým účinkom kyseliny cholovej je inhibícia syntézy toxických parciálnych produktov biosyntézy žlčových kyselín pomocou spätnej väzby v dôsledku blokad normálnej syntetickej dráhy žlčových kyselín. Kyselina cholová redukuje biosyntézu žlčových kyselín aktiváciou X receptora pre farnesoid, ktorý potláča transkripciu génu pre enzým CYP7A1 kódujúceho cholesterol 7 α -hydroxylázu, enzým obmedzujúci rýchlosť syntézy žlčových kyselín. Neprítomnosť primárnych žlčových kyselín pri každej deficiencii primárnych žlčových kyselín zapríčinennej poruchami enzýmov v biosyntetickej dráhe vedie k cholestáze a neregulovanej akumulácii toxických prekursorov žlčových kyselín. Odôvodnením liečby kyselinou cholovou je zlepšenie toku žlče a absorpcia tuku a obnova fyziologickej inhibície syntézy žlčových kyselín pomocou spätnej väzby, čím sa zníži produkcia toxických prekursorov žlčových kyselín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdia CAC-91-10-10 (výskum patogenézy ochorenia pečene u pacientov s vrodenými poruchami metabolizmu žlčových kyselín) sa uskutočnila v rokoch 1992 až 2009 na vyhodnotenie terapeutickej účinnosti a bezpečnosti kyseliny cholovej pri liečbe pacientov so zistenými vrodenými poruchami metabolizmu žlčových kyselín. Išlo o otvorenú nerandomizovanú štúdiu s jednou skupinou. Na klinickej štúdii sa zúčastnilo celkovo 85 pacientov. Z týchto 85 pacientov malo 52 pacientov poruchy syntézy primárnych žlčových kyselín vrátane nasledujúcich 3 porúch jediných enzýmov:

- deficiencia sterol 27-hydroxylázy (CTX, n=5),
- deficiencia AMACR (n=1),
- deficiencia CYP7A1 (n=1).

Liečbu kyselinou cholovou dostávalo celkovo 79 pacientov, pričom 49 z nich trpelo poruchou primárneho enzýmu.

Štúdia CAC-002-01 (otvorená nerandomizovaná pokračujúca štúdia skúmajúca liečbu kyselinou cholovou (kapsuly) u jedincov s vrodenými poruchami syntézy žlčových kyselín uskutočnená v jednom centre) bola pokračovaním štúdie CAC-91-10-10 a začala sa 1. januára 2010. Štúdia bola ukončená 31. júla 2016. Išlo o otvorenú nerandomizovanú štúdiu s jednou skupinou a boli do nej zaradení vhodní jedinci, ktorí predtým užívali kyselinu cholovú v štúdiách CAC-91-10-10 a CAC-001-01, a novo diagnostikovaní jedinci. Hodnotili sa terapeutická účinnosť a bezpečnosť liečby kyselinou cholovou u pacientov s vrodenými poruchami metabolizmu žlčových kyselín. Na klinickej štúdii sa zúčastnilo celkovo 53 pacientov, ktorí dostali najmenej jednu dávku kyseliny cholovej, pričom 22 (42 %) pacienti neboli predtým liečení, t.j. počas štúdie CAC-002-01 dostali svoju prvú dávku kyseliny cholovej. Z týchto 53 liečených pacientov trpelo 41 (77 %) pacientov poruchou syntézy primárnych žlčových kyselín vrátane deficiencie sterol 27-hydroxylázy (ktorá sa prejavuje ako CTX, n=8) a deficiencie AMACR (n=1).

Vo všetkých štúdiách sa podávala dávka 10 - 15 mg/kg/deň.

Účinnosť sa preukázala dvomi spôsobmi:

- (a) liečba kyselinou cholovou vedie k zlepšeniu funkcie pečene, čo sa preukázalo zlepšenými hodnotami testov na funkciu pečene,
- (b) údajmi na základe hmotnostnej spektrometrie ostreľovaním rýchlymi atómami (*Fast Atom Bombardment-Mass Spectrometry*, FAB-MS) sa preukázala účinnosť na základe dôkazu, že liečba kyselinou cholovou viedla k supresii abnormálnych žlčových kyselín v moči, ktoré pôvodne spôsobili túto diagnózu.

Zo všetkých pacientov liečených v štúdiu CAC-91-10-10 malo 49 pacientov poruchu jediného enzýmu. V tejto skupine pacientov mala v čase stanovenia diagnózy asi štvrtina pacientov vek maximálne 6 mesiacov alebo menej a asi tretina pacientov mala vek 7 až 36 mesiacov. Pacienti v tejto podskupine mali na začiatku liečby priemerne 3 roky, pričom minimálny vek bol 0 rokov a maximálny vek 14 rokov.

V štúdiu CAC-002-01 bol priemerný vek pacientov na začiatku 9,0 rokov a vek sa pohyboval od 0,1 do 35,6 rokov. Postihnutí pacienti trpeli často významnými komorbiditami vrátane poruchy funkcie CNS, ktoré sa nemohli liečiť riešením vplyvu porúch žlčových kyselín.

Zo 49 pacientov s poruchou jediného enzýmu, ktorí boli liečení v štúdiu CAC-91-10-10 a ktorí boli zaradení do analýzy bezpečnosti, sa u 42 pacientov najmenej raz posudzovala hladina žlčových kyselín v moči pred liečbou a po liečbe a uskutočnili sa testy na funkciu pečene, zistila sa hmotnosť a výška, pričom tieto údaje boli zahrnuté do analýzy primárnej účinnosti.

Z 52 pacientov opísaných vyššie, ktorí boli zaradení do štúdie CAC-91-10-10 počas 17-ročného obdobia štúdie, 6 pacientov zomrelo, u 3 pacientov sa nenašiel žiadny dôkaz liečby, 4 pacienti ukončili štúdiu, v prípade 10 pacientov sa sledovanie nepodařilo a v prípade 1 pacienta nebolo možné vyhľadať údaje.

Zo 41 pacientov opísaných vyššie, ktorí boli liečení v štúdiu CAC-002-01, 13 pacienti prerušili štúdiu: 8 pacientov z dôvodu výskytu nežiaducich udalostí, 1 kvôli chýbajúcej účinnosti/strate účinnosti, 1 pacienta nebolo možné vyhľadať na sledovanie a 3 siahli súhlas.

V štúdiu CAC-91-10-10 sa analýzou účinnosti preukázalo, že liečba kyselinou cholovou významne zlepšuje (t. j. znižuje) vylučovanie žlčových kyselín v moči u pacientov s poruchami jediného enzýmu. V jednotlivých skupinách jedincov s poruchou sa tiež pozorovalo celkové zlepšenie stupňa atypických žlčových kyselín v moči. U pacientov s CTX (n=3) boli na začiatku hodnoty žlčových kyselín normálne u 1 pacienta a zvýšené u 2 pacientov, hodnoty boli zvýšené u všetkých pacientov na základe najhoršej hodnoty pri poliečebnej analýze a normálne pre všetkých 3 pacientov na základe najlepšej hodnoty pri hodnotení po začatí liečby. Na začiatku boli hodnoty transamináz v sére pod horným limitom normálnej hodnoty (*Upper Limit of Normal*, ULN) u 1 pacienta a zvýšené (≥ 2 násobok hodnoty ULN) u 2 pacientov, hodnoty boli zvýšené u 2 pacientov na základe najhoršej hodnoty pri analýze po začatí liečby, avšak pod hodnotou ULN u všetkých 3 pacientov na základe najlepšej hodnoty pri poliečebnej analýze.

V analýze účinnosti sa tiež preukázalo, že liečba kyselinou cholovou významne zlepšuje hodnoty ALT a AST v prípade pacientov stratifikovaných podľa porúch jednotlivých enzýmov. V súvislosti s primárnou diagnózou sa v jednotlivých skupinách jedincov s poruchou preukázal posun k zlepšeniu hodnôt ALT a AST.

V štúdiu CAC-002-01 sa celkovo u pacientov s poruchou jediného enzýmu hodnoty žlčových kyselín a transamináz v sére významne nezmenili pri porovnaní začiatkových hodnôt oproti najhorším hodnotám po začatí liečby. Pozorovali sa štatisticky významné zmeny hodnôt žlčových kyselín pri porovnaní začiatkových hodnôt oproti najlepším hodnotám po začatí liečby, s významným znížením

výrazných, významných a miernych abnormalít ako aj zvýšením normálneho spektra. Štatisticky významné zlepšenia sa tiež pozorovali pre hodnoty transamináz v sére pri porovnaní začiatkových hodnôt oproti najlepším hodnotám pri analýze po začatí liečby. Pre výšku a hmotnosť sa preukázali podobné zlepšenia. Priemerné hodnoty celkového bilirubínu ostali stabilné na základe analýzy porovnania najhoršej hodnoty po začiatku s hodnotou na začiatku a znížené v porovnaní s najlepšou hodnotou pri analýze po začatí liečby.

V rámci podskupiny pacientov s CTX (n=8) prešli 3 pacienti zo štúdie CAC-91-10-10 a na začiatku štúdie boli liečení kyselinou cholovou. Zvyšných 5 pacientov nebolo predtým liečených. Hodnoty žľových kyselín na začiatku štúdie a najhoršie hodnoty na základe hodnotenia po začatí štúdie boli u všetkých pacientov (100 %) normálne a pre väčšinu pacientov (88 %) boli najlepšie hodnoty na základe hodnotenia po začatí liečby normálne. 1 pacient (12 %) mal mierne zvýšenú hodnotu žľových kyselín na základe najlepších hodnôt z analýzy po začatí liečby. U väčšiny pacientov (71 - 100 %) boli hodnoty transamináz v sére na začiatku liečby pod hodnotou ULN a u väčšiny pacientov (86 %) boli najhoršie hodnoty pri hodnotení po začatí liečby a u všetkých pacientov (100 %) boli najlepšie hodnoty pri hodnotení po začatí liečby pod hodnotou ULN.

Pediatrická populácia

Hlásené klinické skúsenosti pochádzajú od populácie pacientov s poruchami syntézy primárnych žľových kyselín, ktorá zahŕňa najmä dojčatá vo veku od jedného mesiaca, deti a dospelých.

Ďalšie informácie

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia a z etických dôvodov nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia a farmakologické účinky žľových kyselín, ako je napríklad kyselina cholová, sú obmedzené najmä na enterohepatálny obeh, ktorý zahŕňa črevo, portálnu žilu, pečeň a žľové cesty.

Perorálne podávaná kyselina cholová sa absorbuje pasívnou difúziou pozdĺž gastrointestinálneho traktu. Exogénna kyselina cholová vstúpi po absorpcii do poolu žľových kyselín v tele a prejde niekoľkými cyklami enterohepatálneho obehu. Kyselina cholová prechádza v portálnej krvi do pečene, kde sa stredne silno viaže na albumín. V pečeni sa kyselina cholová extrahuje z portálnej krvi početnými mechanizmami vrátane pasívnej difúzie a transportérov. Kyselina cholová sa v pečeni amiduje v pomeroch špecifických pre jednotlivé druhy pomocou glycínu a/alebo taurínu na hydrofilnejšiu konjugovanú formu. Konjugovaná kyselina cholová sa vylučuje do žlče a prechádza do tenkého čreva, kde spolu s ďalšími zložkami žlče vykonáva svoju hlavnú tráviacu funkciu. Konjugovaná kyselina cholová sa absorbuje v ileu prostredníctvom transportérov, prechádza späť do pečene a vstupuje do ďalšieho cyklu enterohepatálneho obehu.

Konjugovaná kyselina cholová, ktorá sa neabsorbuje v ileu, prechádza do tenkého čreva, kde môže podliehať bakteriálnemu metabolizmu, najmä dekonjugácii a 7-dehydroxylácii. Dekonjugovaná kyselina cholová a kyselina deoxycholová, produkt 7-dehydroxylácie, sa pasívne absorbujú v tenkom čreve a v portálnej krvi prechádzajú späť do pečene, kde prebieha opätovná konjugácia. Veľká väčšina poolu žľových kyselín sa týmto spôsobom zachováva a počas prijímania potravy prechádza početnými cyklami. Kyselina cholová, ktorá sa neabsorbovala, sa vylúči v stolici buď v nezmenenej forme alebo po dehydroxylácii prostredníctvom bakteriálneho metabolizmu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Aj keď sa neuskutočnili žiadne formálne predklinické štúdie o bezpečnosti, údaje z literatúry neodhaľujú žiadne osobitné riziko pre ľudí na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu alebo reprodukčnej toxicity

Počet štúdií, ktoré preukázali, že kyselina cholová podávaná perorálne počas 26 týždňov v dávkach významne vyšších ako je terapeutická dávka bola u zvierat dobre znášaná, pričom sa nevyskytla žiadna mortalita, nepozorovali sa žiadne účinky na telesnú hmotnosť alebo spotrebu jedla a nenašli sa žiadne dôkazy o významných makroskopických alebo mikroskopických nálezoch v pečeni, je obmedzený. V štúdiách skúmajúcich opakovanie dávky medzi často hlásené účinky kyseliny cholinej patrila znížená telesná hmotnosť, hnačka a poškodenie pečene so zvýšenými hladinami transamináz, hoci sa usudzuje, že tieto účinky súvisia s farmakologickými účinkami metabolizmu žlčových kyselín. V štúdiách skúmajúcich opakovanie dávky, v ktorých sa kyselina cholová podávala súbežne s cholesterolom, bola hlásená zvýšená hmotnosť pečene a žlčové kamene.

Po 30 dňoch podávania kyseliny cholinej potkanom v dávke, ktorá bola približne 4-násobne vyššia ako terapeutická dávka, sa pozoroval trochu zvýšený krvný tlak spolu so zvýšenou vazokonstrikčnou odpoveďou na noradrenalín, zníženými hladinami aldosterónu a zvýšenými hladinami kortikosterónu. Nepozorovali sa však žiadne nežiaduce klinické prejavy.

Kyselina cholová nie je mutagénna, preukázalo sa však, že súbežné podávanie kyseliny cholinej so známymi karcinogénmi zvyšuje vytváranie tumorov v porovnaní so známym karcinogénom podávaným v monoterapii. Kyselina cholová bola preto označená ako promotér tumorov, a to prostredníctvom hyperproliferácie kolorektálneho epitelu v prítomnosti sekundárnych žlčových kyselín.

Podanie jednej intravenózne dávky kyseliny cholinej brezivým ovciam v neskorom štádiu gestácie preukázalo systémovú expozíciu kyseline cholinej v plode bez účinku na matku alebo plody, s výnimkou zvýšeného výskytu skorých vrhov. Význam údajov o zvieratách v súvislosti s bezpečnosťou liečby kyselinou cholovou nie je istý vzhľadom na známu vysokú variabilitu homeostázy žlčových kyselín medzi zvieratami. Biliárne žlčové alkoholy a žlčové kyseliny prejavujú značnú štruktúrnu rôznorodosť medzi živočíšnymi druhmi.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Silikátová mikrokryštalická celulóza

Magnéziumstearát

Obal 50 mg kapsuly

Želatína

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

Tlačiarský atrament

Šelak (E 904)

Propylénglykol (E1520)

Hydroxid amónny (E527)

Hydroxid draselný (E525)

Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po otvorení fľaštičky sa liek musí použiť do 3 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30° C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela 185 ml fľaštička z HDPE s indukčným uzáverom a 38 mm bielym detským bezpečnostným uzáverom, ktorý sa skladá z ryhovaného skrutkovacieho vrchnáku z HDPE a vložky indukčného uzáveru (kartón, vosk a hliníková fólia).

Veľkosť balenia: 90 kapsúl.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Použitie v pediatrickej populácii

V prípade dojčiat a detí, ktoré nemôžu kapsuly prehltnúť, možno kapsulu jemne otvoriť a obsah zmiešať s jedlom. V prípade mladších dojčiat možno obsah kapsuly zmiešať s detskou výživou, odsatým materským mliekom alebo ovocným pyré a v prípade dojčiat a detí mladších ako 6 rokov možno obsah kapsúl zmiešať s mäkkým jedlom, napríklad so zemiakovým alebo jablkovým pyré. Zmes sa má podávať ihneď po príprave. Účelom zmiešania obsahu kapsuly s jedlom je zamaskovanie nepríjemnej chuti otvorených kapsúl, nie sú však k dispozícii žiadne údaje o kompatibilite alebo chutnosti. Obsah kapsuly ostane vo forme jemných granúl v mlieku alebo jedle.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami..

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/895/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie : 20.novembra 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

<{DD. mesiac RRRR}>

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Kolbam 250 mg tvrdé kapsuly.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 250 mg kyseliny cholovej.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

250 mg kapsula: Kapsula s veľkosťou 0 s bielym vrchnákom a bielym telom (Čierny odtlačok: "ASK002" a "250 mg"). Kapsuly obsahujú biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Kolbam je indikovaný na liečbu vrodených porúch syntézy primárnych žľových kyselín v dôsledku deficiencie sterol 27-hydroxylázy (ktorá sa prejavuje ako cerebrotendinózna xantomatóza, CTX), deficiencie 2- (alebo α -) metylacyl-CoA-acemázy (AMACR) alebo deficiencie cholesterol 7 α -hydroxylázy (CYP7A1) u dojčiat, detí alebo dospievajúcich vo veku od 1 mesiaca do 18 rokov a dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musia začať a sledovať lekári vrátane pediatrov so skúsenosťami s liečbou jednotlivých deficiencií..

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie kyseliny cholovej pri liečbe vrodených porúch syntézy primárnych žľových kyselín je 10 - 15 mg/kg podávaná denne buď ako jedna denná dávka alebo ako rozdelené dávky pre dospelých aj pediatrických pacientov. Dávka sa má následne titrovať na dosiahnutie želaného účinku, nemá však prekročiť maximum 15 mg/kg/deň.

Keď vypočítaná dávka nie je násobkom čísla 50, má sa zvoliť najbližšia dávka pod maximálnou dávkou 15 mg/kg/deň, pokiaľ je dostatočná na supresiu žľových kyselín v moči. V opačnom prípade sa má zvoliť nasledujúca vyššia dávka.

Pacienti majú byť sledovaní najprv každé 3 mesiace počas prvého roka, potom každých 6 mesiacov počas ďalších nasledujúcich troch rokov a potom raz za rok. V prípade, že trvalo chýba terapeutická odpoveď na monoterapiu kyselinou cholovou, majú sa zvážiť ďalšie liečebné možnosti, pozri časť 4.4.

Pri začatí liečby a úprave dávky sa majú intenzívne sledovať hladiny žlčových kyselín v sére a moči pomocou vhodných analytických metód. Majú sa zistiť koncentrácie následne syntetizovaných abnormálnych metabolitov žlčových kyselín. Má sa vybrať najnižšia dávka kyseliny cholovej, ktorá účinne redukuje metabolity žlčových kyselín čo najbližšie k nule.

Pacientov, ktorí boli predtým liečení inými žlčovými kyselinami alebo inými prípravkami obsahujúcimi kyselinu cholovú, treba rovnakým spôsobom pozorne sledovať pri začatí liečby Kolbamom. Dávka sa má primerane upraviť, ako je opísané vyššie.

Majú sa sledovať aj parametre pečene. Súbežné zvýšenie sérovej hladiny gamaglutamyltransferázy (Gama GT), alanínaminotransferázy (ALT) a/alebo sérovej hladiny žlčových kyselín nad normálne úrovne môžu naznačovať predávkovanie. Pozorovalo sa prechodné zvýšenie hladiny transamináz na začiatku liečby kyselinou cholovou, ktoré nenaznačuje potrebu zníženia dávky, ak hladina enzýmu gama GT nie je zvýšená a ak hladiny žlčových kyselín v sére klesajú alebo sú v normálnom rozsahu.

Po úvodnom období sa má každý rok stanoviť prinajmenšom hladina žlčových kyselín v sére a moči (pomocou vhodných analytických metód) a parametre pečene a dávka sa má primerane upraviť. Majú sa vykonať ďalšie alebo častejšie vyšetrenia na sledovanie liečby v obdobiach rýchleho rastu, súbežného ochorenia a gravidity (pozri časť 4.6).

Osobitné populácie

Pacienti s familiárnou hypertriglyceridémiou

Predpokladá sa, že pacienti s novodiagnostikovanou hypertriglyceridémiou alebo s rodinnou anamnézou familiárnej hypertriglyceridémie budú nedostatočne absorbovať kyselinu cholovú z čreva. V prípade pacientov s familiárnou hypertriglyceridémiou sa bude musieť stanoviť a v prípade potreby upraviť dávka kyseliny cholovej a na supresiu žlčových kyselín v moči bude možno potrebná zvýšená dávka (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kyseliny cholovej u novorodencov mladších ako jeden mesiac neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti (starší ako 65 rokov)

Bezpečnosť a účinnosť kyseliny cholovej u starších pacientov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Porucha funkcie obličiek

K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch s poruchou funkcie obličiek. Týchto pacientov však treba pozorne sledovať a dávka kyseliny cholovej sa má titrovať individuálne.

Porucha funkcie pečene

Väčšina pacientov s vrodenu poruchou metabolizmu žlčových kyselín v čase stanovenia diagnózy trpela určitým stupňom poruchy funkcie pečene, pričom počas liečby došlo u väčšiny pacientov k zmierneniu poruchy funkcie pečene alebo jej vymiznutiu. Dávka kyseliny cholovej sa má upraviť individuálne.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o liečbe kyselinou cholovou u pacientov s vrodenými poruchami metabolizmu žlčových kyselín a s poruchou funkcie pečene, ktorá nesúvisí s ich primárnym ochorením. Vzhľadom na to, že k dispozícii nie sú klinické skúsenosti s takýmito pacientmi, nemôžu byť vydané žiadne odporúčania pre úpravu dávkovania. Pacienti s poruchou funkcie pečene, ktorá nesúvisí s ich primárnym ochorením a ktorí sú liečení kyselinou cholovou, sa pozorne sledujú.

Spôsob podávania

Odporúča sa užívať kyselinu cholovú spolu s jedlom (pozri časť 4.5) každý deň približne v rovnakom čase, ráno a/alebo večer. Kapsuly sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou.

V prípade dojčiat a detí, ktoré nemôžu kapsuly prehltnúť, sa kapsuly môžu otvoriť a obsah možno pridať do detskej výživy alebo džúsu. Ďalšie informácie sú uvedené v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné použitie s fenobarbitalom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba kyselinou cholovou sa má zastaviť, ak sa v prípade abnormálnej hepatocelulárnej funkcie stanovenej na základe protrombínového času hepatocelulárna funkcia nezlepší do 3 mesiacov po začatí liečby kyselinou cholovou. Má sa pozorovať súbežné zníženie celkovej hladiny žlčových kyselín v moči.

Liečba sa má zastaviť skôr, ak sa objavia jasné ukazovatele závažného zlyhávania pečene.

Familiárna hypertriglyceridémia

Môže sa stať, že pacienti s novo diagnostikovanou hypertriglyceridémiou alebo s rodinnou anamnézou familiárnej hypertriglyceridémie budú nedostatočne absorbovať kyselinu cholovú z čreva. U pacientov s familiárnou triglyceridémiou je nevyhnutné stanoviť dávku kyseliny cholinej a podľa potreby ju upraviť (pozri časť 4.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie skúmajúce súbežné podávanie kyseliny cholinej a ďalších liekov alebo jedla.

Preukázalo sa, že fenobarbital zvyšuje veľkosť poolu kyseliny cholinej a jej premenu, a preto má antagonistický vplyv na želaný účinok kyseliny cholinej u pacientov. Použitie fenobarbitalu u pacientov liečených kyselinou cholovou je preto kontraindikované (pozri časť 4.3).

Liekové interakcie s kyselinou cholovou sa týkajú najmä liekov, ktoré majú schopnosť prerušiť enterohepatálny obeh žlčových kyselín, ako sú napríklad sekvestranty cholestyramín, kolestipol alebo kolesevelam. Preukázalo sa, že antacidy obsahujúce hliník adsorbujú žlčové kyseliny *in vitro* a možno očakávať, že znížia hladiny kyseliny cholinej rovnako, ako sekvestranty žlčových kyselín. Ak by bolo potrebné použiť prípravok obsahujúci jednu z týchto látok, prípravok sa musí užiť najmenej 5 hodín pred podaním alebo po podaní kyseliny cholinej.

Cyklosporín mení farmakokinetiku kyseliny cholinej tým, že inhibuje vychytávanie v pečeni a hepatobiliárnu sekréciu žlčových kyselín, a tiež prostredníctvom svojej farmakodynamiky inhibíciou cholesterol 7 α -hydroxylázy. Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu. Ak sa podávanie cyklosporínu považuje za nevyhnutné, majú sa pozorne sledovať hladiny žlčových kyselín v sére a moči a dávka kyseliny cholinej sa má primerane upraviť.

Estrogény, perorálna antikoncepcia a klobibrát (a pravdepodobne aj ďalšie látky znižujúce hladinu lipidov) zvyšujú hepatálnu sekréciu cholesterolu a podporujú vytváranie žlčových kameňov obsahujúcich cholesterol, a preto môžu pôsobiť proti účinku kyseliny cholinej. Účinnosť liečby kyselinou cholovou by mohlo znížiť súbežné podávanie akýchkoľvek liekov, ktoré sa podieľajú na cholestáze indukovanej liekmi prostredníctvom inhibície transportérov. V takýchto prípadoch sa majú pozorne sledovať hladiny kyseliny cholinej v sére/žlči a dávka sa má primerane upraviť.

Vplyv jedla na biologickú dostupnosť kyseliny cholinej sa neskúmal. Teoreticky je však možné, že podávanie jedla môže zvýšiť biologickú dostupnosť kyseliny cholinej a zlepšiť znášanlivosť. Odporúča sa užívať kyselinu cholinu spolu s jedlom (pozri časť 4.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje o bezpečnosti používania kyseliny cholinej u gravidných žien sú obmedzené. U žien užívajúcich kyselinu cholinu boli hlásené gravidity s normálnym výsledkom. Obmedzené údaje zo štúdií na zvieratách nepoukazujú na priamu reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Použitie kyseliny cholinej počas gravidity sa môže vziať do úvahy, pokiaľ lekár usúdi, že prínosy pre pacientku prevyšujú možné riziko.

Laktácia

Informácie o vylučovaní kyseliny cholinej a jej metabolitov do ľudského mlieka sú nedostatočné. Dostupné údaje u zvierat preukázali vylučovanie kyseliny cholinej do mlieka (pozri časť 5.3). Pri použití terapeutických dávok sa neočakávajú žiadne účinky na dojčených novorodencov/dojčatá, keďže systémová expozícia dojčiacich žien kyseline cholinej je zanedbateľná (pozri časť 5.2). Kyselina cholinová sa môže použiť počas laktácie, ak lekár usúdi, že prínosy pre pacientku prevyšujú možné riziko.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve kyseliny cholinej na fertilitu. Pri použití terapeutických dávok sa neočakáva žiadny vplyv na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce vplyv lieku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Kyselina cholinová nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie u pacientov (dospelých aj detí) užívajúcich kyselinu cholinu sú zvyčajne mierne až stredne závažné. V ďalej uvedenej tabuľke sa nachádzajú hlavné pozorované reakcie. Tieto udalosti boli prechodné a zvyčajne nenarúšali liečbu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Na základe údajov z klinických skúšaní sú nežiaduce reakcie u pacientov (dospelých aj detí) užívajúcich kyselinu cholinu zvyčajne mierne až stredne závažné a sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov). V nasledujúcej tabuľke sa tiež nachádzajú nežiaduce reakcie s neznámou frekvenciou uvedené v literatúre.

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Preferovaný výraz	Frekvencia
<i>Poruchy nervového systému</i>	mierna periférna neuropatia	Časté
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	hnačka	Časté
	mierna nauzea	Časté
	mierny reflux	Časté
	stredne závažná hnačka	Časté
	refluxná ezofagitída	Časté
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	žltáčka	Časté
	zvýšená hladina transamináz v sére	Neznáme
	žlčové kamene	Neznáme
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	kožné lézie	Časté
	pruritus	Neznáme
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	nevoľnosť	Časté

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie uvedené v literatúre sú pruritus a zvýšená hladina transamináz v sére u jedného alebo dvoch detí liečených vysokými dávkami kyseliny cholovej, pričom však tieto nežiaduce reakcie po podávaní znížených dávok vymizli. Je tiež známe, že v prípade nadmerného dávkovania kyseliny cholovej sa vyskytuje hnačka.

Po dlhodobej liečbe boli hlásené žlčové kamene.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Boli hlásené epizódy symptomatického predávkovania (alebo nadmerného dávkového režimu) vrátane náhodného predávkovania. Klinické prejavy boli obmedzené na pruritus a hnačku. V laboratórnych testoch sa preukázalo zvýšenie gamaglutamyltransferázových (Gama GT) transamináz v sére a koncentrácií žlčových kyselín v sére. Zníženie dávky viedlo k vymiznutiu klinických prejavov a úprave abnormálnych laboratórnych parametrov.

V prípade predávkovania treba pacienta sledovať a má byť liečený symptomaticky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: terapia žlčníka a pečene, prípravky obsahujúce žlčové kyseliny; ATC kód: A05AA03

Mechanizmus účinku

Po podaní kyseliny cholovej sa pozoruje redukcia syntézy žlčových kyselín a silný pokles alebo takmer úplné vymiznutie abnormálnych žlčových kyselín. Súbežne s vymiznutím atypických metabolitov žlčových kyselín sa pozoruje nepretržité znižovanie a normalizácia hladiny pečenej enzýmov v sére. Liečba perorálnou kyselinou cholovou v terapeutických dávkach stimuluje tok

a sekréciu žlče, inhibuje produkciu a akumuláciu hepatotoxických a cholestatických prekursorov žlčových kyselín a uľahčuje absorpciu tuku bez toxických vedľajších účinkov.

Farmakodynamické účinky

Vrodené poruchy syntézy primárnych žlčových kyselín zahŕňajú vrodené poruchy primárnych enzýmov zodpovedných za katalyzovanie hlavných reakcií v syntéze kyseliny cholovej a kyseliny chenodeoxycholovej. V literatúre je opísaných niekoľko porúch enzýmov. Primárne poruchy okrem iného zahŕňajú:

- deficienciu sterol 27-hydroxylázy (ktorá sa prejavuje CTX),
- deficienciu AMACR,
- deficienciu CYP7A1.

Cieľom liečby exogénnou kyselinou cholovou je nahradiť fyziologickú žlčovú kyselinu v prípadoch vrodených porúch syntézy žlčových kyselín. Kyselina cholová je jednou z primárnych žlčových kyselín u človeka, od ktorej závisia dôležité fyziologické funkcie. Účelom nahradenia chýbajúcej kyseliny cholovej je obnoviť hlavné funkcie tejto žlčovej kyseliny, ku ktorým patrí transport lipidov vo forme zmiešaných micel, aktivácia kolipázy, trávenie a absorpcia tuku, absorpcia vitamínov rozpustných v tuku a indukcia toku žlče, čím sa zabráni cholestáze.

Farmakodynamickým účinkom kyseliny cholovej je inhibícia syntézy toxických parciálnych produktov biosyntézy žlčových kyselín pomocou spätnej väzby v dôsledku blokad normálnej syntetickej dráhy žlčových kyselín. Kyselina cholová redukuje biosyntézu žlčových kyselín aktiváciou X receptora pre farnesoid, ktorý potláča transkripciu génu pre enzým CYP7A1 kódujúceho cholesterol 7 α -hydroxylázu, enzým obmedzujúci rýchlosť syntézy žlčových kyselín. Neprítomnosť primárnych žlčových kyselín pri každej deficiencii primárnych žlčových kyselín zapríčinennej poruchami enzýmov v biosyntetickej dráhe vedie k cholestáze a neregulovanej akumulácii toxických prekursorov žlčových kyselín. Odôvodnením liečby kyselinou cholovou je zlepšenie toku žlče a absorpcia tuku a obnova fyziologickej inhibície syntézy žlčových kyselín pomocou spätnej väzby, čím sa zníži produkcia toxických prekursorov žlčových kyselín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdia CAC-91-10-10 (výskum patogenézy ochorenia pečene u pacientov s vrodenými poruchami metabolizmu žlčových kyselín) sa uskutočnila v rokoch 1992 až 2009 na vyhodnotenie terapeutickej účinnosti a bezpečnosti kyseliny cholovej pri liečbe pacientov so zistenými vrodenými poruchami metabolizmu žlčových kyselín. Išlo o otvorenú nerandomizovanú štúdiu s jednou skupinou. Na klinickej štúdii sa zúčastnilo celkovo 85 pacientov. Z týchto 85 pacientov malo 52 pacientov poruchy syntézy primárnych žlčových kyselín vrátane nasledujúcich 3 porúch jediných enzýmov:

- deficiencia sterol 27-hydroxylázy (ktorá sa prejavuje ako CTX, n=5),
- deficiencia AMACR (n=1),
- deficiencia CYP7A1 (n=1).

Liečbu kyselinou cholovou dostávalo celkovo 79 pacientov, pričom 49 z nich trpelo poruchou primárneho enzýmu.

Štúdia CAC-002-01 (otvorená nerandomizovaná pokračujúca štúdia skúmajúca liečbu kyselinou cholovou (kapsuly) u jedincov s vrodenými poruchami syntézy žlčových kyselín uskutočnená v jednom centre) bola pokračovaním štúdie CAC-91-10-10 a začala sa 1. januára 2010. Štúdia bola ukončená 31. júla 2016. Išlo o otvorenú nerandomizovanú štúdiu s jednou skupinou a boli do nej zaradení vhodní jedinci, ktorí predtým užívali kyselinu cholovú v štúdiách CAC-91-10-10 a CAC-001-01, a novo diagnostikovaní jedinci. Hodnotili sa terapeutická účinnosť a bezpečnosť liečby kyselinou cholovou u pacientov s vrodenými poruchami metabolizmu žlčových kyselín. Na klinickej štúdii sa zúčastnilo celkovo 53 pacientov, ktorí dostali najmenej jednu dávku kyseliny cholovej, pričom 22 (42 %) pacienti neboli predtým liečení, t.j. počas štúdie CAC-002-01 dostali svoju prvú dávku kyseliny cholovej. Z týchto 53 liečených pacientov trpelo 41 (77 %) pacientov poruchou

syntézy primárnych žľových kyselín vrátane deficiencie sterol 27-hydroxylázy (ktorá sa prejavuje ako CTX, n=8) a deficiencie AMACR (n=1).

Vo všetkých štúdiách sa podávala dávka 10 - 15 mg/kg/deň.

Účinnosť sa preukázala dvomi spôsobmi:

- (a) liečba kyselinou cholovou vedie k zlepšeniu funkcie pečene, čo sa preukázalo zlepšenými hodnotami testov na funkciu pečene,
- (b) údajmi na základe hmotnostnej spektrometrie ostreľovaním rýchlymi atómami (*Fast Atom Bombardment-Mass Spectrometry*, FAB-MS) sa preukázala účinnosť na základe dôkazu, že liečba kyselinou cholovou viedla k supresii abnormálnych žľových kyselín v moči, ktoré pôvodne spôsobili túto diagnózu.

Zo všetkých pacientov liečených v štúdiu CAC-91-10-10 malo 49 pacientov poruchu jediného enzýmu. V tejto skupine pacientov mala v čase stanovenia diagnózy asi štvrtina pacientov vek maximálne 6 mesiacov alebo menej a asi tretina pacientov mala vek 7 až 36 mesiacov. Pacienti v tejto podskupine mali na začiatku liečby priemerne 3 roky, pričom minimálny vek bol 0 rokov a maximálny vek 14 rokov.

V štúdiu CAC-002-01 bol priemerný vek pacientov na začiatku 9,0 rokov a vek sa pohyboval od 0,1 do 35,6 rokov. Postihnutí pacienti trpeli často významnými komorbiditami vrátane poruchy funkcie CNS, ktoré sa nemohli liečiť riešením vplyvu porúch žľových kyselín.

Zo 49 pacientov s poruchou jediného enzýmu, ktorí boli liečení v štúdiu CAC-91-10-10 a ktorí boli zaradení do analýzy bezpečnosti, sa u 42 pacientov najmenej raz posudzovala hladina žľových kyselín v moči pred liečbou a po liečbe a uskutočnili sa testy na funkciu pečene, zistila sa hmotnosť a výška, pričom tieto údaje boli zahrnuté do analýzy primárnej účinnosti.

Z 52 pacientov opísaných vyššie, ktorí boli zaradení do štúdie CAC-91-10-10 počas 17-ročného obdobia štúdie, 6 pacientov zomrelo, u 3 pacientov sa nenašiel žiadny dôkaz liečby, 4 pacienti ukončili štúdiu, v prípade 10 pacientov sa sledovanie nepodarilo a v prípade 1 pacienta nebolo možné vyhľadať údaje.

Zo 41 pacientov opísaných vyššie, ktorí boli liečení v štúdiu CAC-002-01, 13 pacienti prerušili štúdiu: 8 pacientov z dôvodu výskytu nežiaducich udalostí, 1 kvôli chýbajúcej účinnosti/strate účinnosti, 1 pacienta nebolo možné vyhľadať na sledovanie a 3 stiahli súhlas.

V štúdiu CAC-91-10-10 sa analýzou účinnosti preukázalo, že liečba kyselinou cholovou významne zlepšuje (t. j. znižuje) vylučovanie žľových kyselín v moči u pacientov s poruchami jediného enzýmu. V jednotlivých skupinách jedincov s poruchou sa tiež pozorovalo celkové zlepšenie stupňa atypických žľových kyselín v moči. U pacientov s CTX (n=3) boli na začiatku hodnoty žľových kyselín normálne u 1 pacienta a zvýšené u 2 pacientov, hodnoty boli zvýšené u všetkých pacientov na základe najhoršej hodnoty pri poliečebnej analýze a normálne pre všetkých 3 pacientov na základe najlepšej hodnoty pri hodnotení po začatí liečby. Na začiatku boli hodnoty transamináz v sére pod horným limitom normálnej hodnoty (*Upper Limit of Normal*, ULN) u 1 pacienta a zvýšené (≥ 2 násobok hodnoty ULN) u 2 pacientov, hodnoty boli zvýšené u 2 pacientov na základe najhoršej hodnoty pri analýze po začatí liečby, avšak pod hodnotou ULN u všetkých 3 pacientov na základe najlepšej hodnoty pri poliečebnej analýze.

V analýze účinnosti sa tiež preukázalo, že liečba kyselinou cholovou významne zlepšuje hodnoty ALT a AST v prípade pacientov stratifikovaných podľa porúch jednotlivých enzýmov. V súvislosti s primárnou diagnózou sa v jednotlivých skupinách jedincov s poruchou preukázal posun k zlepšeniu hodnôt ALT a AST.

V štúdiu CAC-002-01 sa celkovo u pacientov s poruchou jediného enzýmu hodnoty žľových kyselín a transamináz v sére významne nezmenili pri porovnaní začiatkových hodnôt oproti najhorším

hodnotám po začatí liečby. Pozorovali sa štatisticky významné zmeny hodnôt žlčových kyselín pri porovnaní začiatkových hodnôt oproti najlepším hodnotám po začatí liečby, s významným znížením výrazných, významných a miernych abnormalít ako aj zvýšením normálneho spektra. Štatisticky významné zlepšenia sa tiež pozorovali pre hodnoty transamináz v sére pri porovnaní začiatkových hodnôt oproti najlepším hodnotám pri analýze po začatí liečby. Pre výšku a hmotnosť sa preukázali podobné zlepšenia. Priemerné hodnoty celkového bilirubínu ostali stabilné na základe analýzy porovnania najhoršej hodnoty po začiatku s hodnotou na začiatku a znížené v porovnaní s najlepšou hodnotou pri analýze po začatí liečby.

V rámci podskupiny pacientov s CTX (n=8) prešli 3 pacienti zo štúdie CAC-91-10-10 a na začiatku štúdie boli liečení kyselinou cholovou. Zvyšných 5 pacientov nebolo predtým liečených. Hodnoty žlčových kyselín na začiatku štúdie a najhoršie hodnoty na základe hodnotenia po začatí štúdie boli u všetkých pacientov (100 %) normálne a pre väčšinu pacientov (88 %) boli najlepšie hodnoty na základe hodnotenia po začatí liečby normálne. 1 pacient (12 %) mal mierne zvýšenú hodnotu žlčových kyselín na základe najlepších hodnôt z analýzy po začatí liečby. U väčšiny pacientov (71 - 100 %) boli hodnoty transamináz v sére na začiatku liečby pod hodnotou ULN a u väčšiny pacientov (86 %) boli najhoršie hodnoty pri hodnotení po začatí liečby a u všetkých pacientov (100 %) boli najlepšie hodnoty pri hodnotení po začatí liečby pod hodnotou ULN.

Pediatrická populácia

Hlásené klinické skúsenosti pochádzajú od populácie pacientov s poruchami syntézy primárnych žlčových kyselín, ktorá zahŕňa najmä dojčatá vo veku od jedného mesiaca, deti a dospelých.

Ďalšie informácie

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia a z etických dôvodov nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia a farmakologické účinky žlčových kyselín, ako je napríklad kyselina cholová, sú obmedzené najmä na enterohepatálny obeh, ktorý zahŕňa črevo, portálnu žilu, pečeň a žlčové cesty.

Perorálne podávaná kyselina cholová sa absorbuje pasívnou difúziou pozdĺž gastrointestinálneho traktu. Exogénna kyselina cholová vstúpi po absorpcii do poolu žlčových kyselín v tele a prejde niekoľkými cyklami enterohepatálneho obehu. Kyselina cholová prechádza v portálnej krvi do pečene, kde sa stredne silno viaže na albumín. V pečeni sa kyselina cholová extrahuje z portálnej krvi početnými mechanizmami vrátane pasívnej difúzie a transportérov. Kyselina cholová sa v pečeni amiduje v pomeroch špecifických pre jednotlivé druhy pomocou glycínu a/alebo taurínu na hydrofilnejšiu konjugovanú formu. Konjugovaná kyselina cholová sa vylučuje do žlče a prechádza do tenkého čreva, kde spolu s ďalšími zložkami žlče vykonáva svoju hlavnú tráviacu funkciu. Konjugovaná kyselina cholová sa absorbuje v ileu prostredníctvom transportérov, prechádza späť do pečene a vstupuje do ďalšieho cyklu enterohepatálneho obehu.

Konjugovaná kyselina cholová, ktorá sa neabsorbuje v ileu, prechádza do tenkého čreva, kde môže podliehať bakteriálnemu metabolizmu, najmä dekonjugácii a 7-dehydroxylácii. Dekonjugovaná kyselina cholová a kyselina deoxycholová, produkt 7-dehydroxylácie, sa pasívne absorbujú v tenkom čreve a v portálnej krvi prechádzajú späť do pečene, kde prebieha opätovná konjugácia. Veľká väčšina poolu žlčových kyselín sa týmto spôsobom zachováva a počas prijímania potravy prechádza početnými cyklami. Kyselina cholová, ktorá sa neabsorbovala, sa vylúči v stolici buď v nezmenenej forme alebo po dehydroxylácii prostredníctvom bakteriálneho metabolizmu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Aj keď sa neuskutočnili žiadne formálne predklinické štúdie o bezpečnosti, údaje z literatúry neodhaľujú žiadne osobitné riziko pre ľudí na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu alebo reprodukčnej toxicity.

Počet štúdií, ktoré preukázali, že kyselina cholová podávaná perorálne počas 26 týždňov v dávkach významne vyšších ako je terapeutická dávka bola u zvierat dobre znášaná, pričom sa nevyskytla žiadna mortalita, nepozorovali sa žiadne účinky na telesnú hmotnosť alebo spotrebu jedla a nenašli sa žiadne dôkazy o významných makroskopických alebo mikroskopických nálezoch v pečeni, je obmedzený. V štúdiách skúmajúcich opakovanie dávky medzi často hlásené účinky kyseliny cholinej patrila znížená telesná hmotnosť, hnačka a poškodenie pečene so zvýšenými hladinami transamináz, hoci sa usudzuje, že tieto účinky súvisia s farmakologickými účinkami metabolizmu žlčových kyselín. V štúdiách skúmajúcich opakovanie dávky, v ktorých sa kyselina cholová podávala súbežne s cholesterólom, bola hlásená zvýšená hmotnosť pečene a žlčové kamene.

Po 30 dňoch podávania kyseliny cholinej potkanom v dávke, ktorá bola približne 4-násobne vyššia ako terapeutická dávka, sa pozoroval trochu zvýšený krvný tlak spolu so zvýšenou vazokonstrikčnou odpoveďou na noradrenalín, zníženými hladinami aldosterónu a zvýšenými hladinami kortikosterónu. Nepozorovali sa však žiadne nežiaduce klinické prejavy.

Kyselina cholová nie je mutagénna, preukázalo sa však, že súbežné podávanie kyseliny cholinej so známymi karcinogénmi zvyšuje vytváranie tumorov v porovnaní so známym karcinogénom podávaným v monoterapii. Kyselina cholová bola preto označená ako promotér tumorov, a to prostredníctvom hyperproliferácie kolorektálneho epitelu v prítomnosti sekundárnych žlčových kyselín.

Podanie jednej intravenózne dávky kyseliny cholinej brezivým ovciam v neskorom štádiu gestácie preukázalo systémovú expozíciu kyseline cholinej v plode bez účinku na matku alebo plody, s výnimkou zvýšeného výskytu skorých vrhov. Význam údajov o zvieratách v súvislosti s bezpečnosťou liečby kyselinou cholovou nie je istý vzhľadom na známu vysokú variabilitu homeostázy žlčových kyselín medzi zvieratami. Biliárne žlčové alkoholy a žlčové kyseliny prejavujú značnú štruktúrnu rôznorodosť medzi živočíšnymi druhmi.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Silikátová mikrokryštalická celulóza

Magnéziumstearát

Obal 250 mg kapsuly

Želatína,

Oxid titaničitý (E171).

Tlačiarský atrament

Šelak (E 904)

Propylénglykol (E1520)

Hydroxid amónny (E527)

Hydroxid draselný (E525)

Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po otvorení fľaštičky sa liek musí použiť do 3 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30° C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela 185 ml fľaštička z HDPE s indukčným uzáverom a 38 mm bielym detským bezpečnostným uzáverom, ktorý sa skladá z ryhovaného skrutkovacieho vrchnáku z HDPE a vložky indukčného uzáveru (kartón, vosk a hliníková fólia).

Veľkosť balenia: 90 kapsúl.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Použitie v pediatrickej populácii

V prípade dojčiat a detí, ktoré nemôžu kapsuly prehltnúť, možno kapsulu jemne otvoriť a obsah zmiešať s jedlom. V prípade mladších dojčiat možno obsah kapsuly zmiešať s detskou výživou, odsatým materským mliekom alebo ovocným pyré a v prípade dojčiat a detí mladších ako 6 rokov možno obsah kapsúl zmiešať s mäkkým jedlom, napríklad so zemiakovým alebo jablkovým pyré. Zmes sa má podávať ihneď po príprave. Účelom zmiešania obsahu kapsuly s jedlom je zamaskovanie nepríjemnej chuti otvorených kapsúl, nie sú však k dispozícii žiadne údaje o kompatibilite alebo chutnosti. Obsah kapsuly ostane vo forme jemných granúl v mlieku alebo jedle.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/895/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie : 20.novembra 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

<{DD. mesiac RRRR}>

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francúzsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov po registrácii. Držiteľ rozhodnutia o registrácii následne predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EUCRD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii pred uvedením lieku na trh v každom členskom štáte schváli spolu s príslušným orgánom v členskom štáte konečné znenie vzdelávacích materiálov. Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby všetci lekári, ktorí pravdepodobne budú liek predpisovať, dostali pri uvedení lieku na trh informácie o správnom a bezpečnom používaní lieku.

Vzdelávacie materiály pre lekárov budú obsahovať tieto hlavné informácie:

- súhrn charakteristických vlastností lieku,
- informácie o:
 - výpočte správnej dávky a potrebe informovať opatrovateľov o správnom podávaní lieku,
 - symptómoch a príznakoch predávkovania a ich príslušnej liečbe.

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu splniť nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Sledovať dlhodobú bezpečnosť a účinnosť u pacientov liečených Kolbamom pomocou registra pacientov, pričom podrobné informácie sa premietnu v pláne riadenia rizík. Tento register bude sledovať hromadiace sa údaje o účinnosti a bezpečnosti liečby vrodených porúch syntézy primárnych žľových kyselín u dojčiat, detí, dospievajúcich a dospelých zapríčinených deficienciou sterol 27-hydroxylázy (ktorá sa prejavuje ako cerebrálny xantomatóza, CTX), 2-(alebo α -) metylacyl-CoA racemázy (AMACR) a cholesterol 7 α -hydroxylázy (CYP7A1). Spolu so správami PSUR a ročnými opätovnými hodnoteniami budú predložené správy o dosiahnutom pokroku v súvislosti so zaradovaním pacientov do registra. Podkladom pre ročné opätovné hodnotenia profilu prínosu a rizika pre Kolbam budú výsledky z registra a dosiahnutý pokrok v registri.	- správy PSUR - ročné opätovné hodnotenia

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSMO NÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Kolbam 50 mg tvrdé kapsuly
kyselina cholová

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 50 mg kyseliny cholevej

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula.
90 kapsúl.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Nežuvať.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE****9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 30° C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Použite do 3 mesiacov po otvorení.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/895/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kolbam 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA FLEAŠTIČKE**

1. NÁZOV LIEKU

Kolbam 50 mg tvrdé kapsuly.
kyselina cholová

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 50 mg kyseliny cholevej

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula
90 kapsúl.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Nežuvať.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30° C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Použite do 3 mesiacov po otvorení.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ
--

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street
Dublín 2, Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/895/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Kolbam 250 mg tvrdé kapsuly
kyselina cholová

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 250 mg kyseliny cholinej

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula.
90 kapsúl.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Nežuvať.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE****9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 30° C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Použite do 3 mesiacov po otvorení.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek treba vrátiť do lekárne na likvidáciu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/895/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kolbam 250 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA FLEAŠTIČKE**

1. NÁZOV LIEKU

Kolbam 250 mg tvrdé kapsuly
kyselina cholová

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 250 mg kyseliny cholinej

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula
90 kapsúl.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Nežuvať.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30° C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Použite do 3 mesiacov po otvorení.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ
--

Nepoužitý liek treba vrátiť do lekárne na likvidáciu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street
Dublín 2, Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/895/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSMENÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Kolbam 50 mg tvrdé kapsuly Kolbam 250 mg tvrdé kapsuly kyselina cholová

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Kolbam a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Kolbam
3. Ako užívať Kolbam
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kolbam
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. ČO JE KOLBAM A NA ČO SA POUŽÍVA

Kolbam obsahuje látku, ktorá sa nazýva kyselina cholová.

Kyselina cholová sa v tele prirodzene vytvára v pečeni a je súčasťou žlče, tekutiny, ktorá pomáha tráviť a absorbovať tuk a vitamíny z potravy. Kyselina cholová podporuje tiež normálny rast u detí. Pacienti s určitými chorobami, ktoré sú známe ako vrodené poruchy tvorby žlčových kyselín, nemôžu normálne produkovať kyselinu cholovú a žlč, čo vedie k vytváraniu a ukladaniu abnormálnych látok, ktoré môžu poškodiť pečeň.

Kolbam sa používa na liečbu týchto vrodených porúch tvorby žlčových kyselín. Nahradením chýbajúcej kyseliny cholovej liek stimuluje produkciu normálnej žlče a pomáha zabrániť ukladaniu abnormálnych látok v pečeni. U rastúcich dojčiat liečba kyselinou cholovou pomáha pri normálnom vývine pečene a systému obehu žlče.

Kolbam sa môže používať od veku jedného mesiaca a pacienti postihnutí týmito chorobami budú potrebovať liečbu do konca svojho života.

2. ČO POTREBUJETE VEDIEŤ PREDTÝM, AKO UŽIJETE KOLBAM

Neužívajte Kolbam

- ak ste alergický na kyselinu cholovú alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak užívate fenobarbital (liek, ktorý sa používa na epilepsiu). Pozrite časť: Iné lieky a Kolbam.

Upozornenia a opatrenia

Lekár uskutoční počas vašej liečby v rôznych časových odstupoch rôzne testy krvi a moču, aby zistil, ako vaše telo reaguje na tento liek a aby mohol pre vás stanoviť vhodnú dávku lieku. Ak rastiete rýchlo, ste chorý alebo ste tehotná, testy sa budú musieť vykonávať častejšie.

Ak máte chorobu, ktorá sa nazýva familiárna hypertriglyceridémia, lekár vám možno bude musieť zvýšiť dávku kyseliny cholovej.

Ak z nejakého dôvodu budete musieť ukončiť liečbu kyselinou cholovou, lekár vás bude o tom informovať.

Deti

Bezpečnosť a účinnosť kyseliny cholovej sa neskúmala u detí mladších ako jeden mesiac.

Staršie osoby

Bezpečnosť a účinnosť kyseliny cholovej sa neskúmala u osôb starších ako 65 rokov.

Iné lieky a Kolbam

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Fenobarbital môže zapríčiniť, že kyselina cholová prestane účinkovať. Neužívajte žiadny fenobarbital, keď užívate kyselinu cholovú. Pozrite časť: Neužívajte Kolbam.

Cyklosporín môže ovplyvniť hladinu kyseliny cholovej. Ak váš lekár usudzuje, že je potrebné, aby ste naďalej užívali cyklosporín, bude u vás pozorne sledovať hladinu žlčových kyselín v krvi a moči a dávku kyseliny cholovej primerane upraviť.

Absorpciu kyseliny cholovej môžu ovplyvniť lieky na zníženie hladiny cholesterolu v krvi, napríklad cholestyramín, kolestipol alebo kolesevelam a určité antacidá, ktoré obsahujú hliník (napr. lieky na zažívacie problémy). Lekár vám odporučí, aby ste kyselinu cholovú užívali najmenej 5 hodín pred užitím alebo po užití iného lieku.

Niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Kolbam účinkuje. Patria k nim:

- estrogén,
- perorálna antikoncepcia,
- lieky na zníženie hladiny tuku, napríklad klofibrát.

Tieto lieky zvyšujú produkciu cholesterolu v pečeni, a v dôsledku toho bránia náležitému účinku kyseliny cholovej.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Použitie kyseliny cholovej môže prísť do úvahy počas tehotenstva, ak váš lekár usúdi, že prínosy pre vás prevyšujú možné riziko. Poradte sa so svojím lekárom.

Počas liečby kyselinou cholovou môžete naďalej dojčiť svoje dieťa, pretože hladina lieku v materskom mlieku sa považuje za príliš nízku, aby uškodila vášmu dieťaťu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepredpokladá sa, že tento liek ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

3. AKO UŽÍVAŤ KOLBAM

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je založená na vašej telesnej hmotnosti (10 - 15 mg na kg) a užíva sa buď ako jedna dávka raz denne alebo sa rozdelí na dve dávky, jedna dávka sa užíva ráno a jedna dávka večer. Lekár vám povie, koľko kapsúl musíte užívať a kedy máte kapsuly užívať.

Odporúča sa užívať kapsuly spolu s jedlom, pretože to môže zvýšiť účinnosť kyseliny cholovej a znížiť pravdepodobnosť výskytu hnačky.

Použitie u detí

V prípade dojčiat a detí, ktoré nemôžu kapsuly prehltnúť, otvorte kapsulu jemným otočením a nasypť obsah kapsuly do detskej výživy, odsatého materského mlieka alebo ovocného pyré vo vhodnej čistej nádobe. Zmes sa má podať ihneď po príprave.

Zmiešanie obsahu kapsuly s jedlom má zamaskovať nepríjemnú chuť lieku. Obsah kapsuly ostane vo forme jemných granúl v mlieku alebo jedle.

Je dôležité podať celý obsah kapsuly dojčat'u alebo malému dieťaťu, ktorým sa nemôžu podávať celé kapsuly. Ak dieťa časť dávky vyplúje alebo odmietne, snažte sa podať túto časť dávky znova.

Použitie u dospelých

Každú kapsulu prehltnite celú a zapíte ju vodou, buď tesne pred jedlom alebo ihneď po jedle. Kapsulu nežuvajte. Neužívajte viac kapsúl, ako vám odporučil lekár.

Ak užijete viac Kolbamu, ako máte

Kyselina cholová pravdepodobne nespôsobí závažné vedľajšie účinky, ale ak ste vy alebo vaše dieťa užili väčšie množstvo lieku, ako je predpísané, poraďte sa so svojim lekárom.

Ak zabudnete užiť Kolbam

Vezmite si ďalšiu dávku ihneď ako si spomeniete, ak je do ďalšej dávky viac ako 12 hodín. Neužívajte nikdy dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Kolbam

Tento liek je určený na dlhodobé užívanie. Ak prestanete liek užívať, znova sa vám môžu začať v žlči ukladať abnormálne látky v takom množstve, aké ste mali pred začatím liečby, čo môže zapríčiniť poškodenie pečene.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 osobu z 10):

- pálenie záhy (žalúdočný reflux)
- hnačka
- pocit rozladenosti (nevoľnosť)
- zožltnutie kože (žltáčka)
- kožné lézie
- nevoľnosť (mierna nauzea)

- pocit mravčenia (mierna periférna neuropatia).

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov):

- zvýšená hladina pečeňových enzýmov (sérová hladina transamináz)
- žlčové kamene
- slabé pálenie (pruritus).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia** uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. AKO UCHOVÁVAŤ KOLBAM

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a štítku na fľaštičke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 30° C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Použite do 3 mesiacov po otvorení.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. OBSAH BALENIA A ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Kolbam obsahuje

- Liečivo je kyselina cholová.
Kolbam 50 mg: každá kapsula obsahuje 50 mg kyseliny cholinej.
Kolbam 250 mg: každá kapsula obsahuje 250 mg kyseliny cholinej.

- Ďalšie zložky sú:

Obsah kapsuly:

- silikátová mikrokryštalická celulóza,
- magnéziumstearát

Obal kapsuly:

- želatína,
- oxid titaničitý (E171)

Kolbam 50 mg obsahuje tiež červený oxid železitý (E172).

Tlačiarenský atrament

- šelak (E 904)
- propylénglykol (E1520)
- hydroxid amónny (E527)
- hydroxid draselný (E525)
- čierny oxid železitý (E172)

Ako vyzerá Kolbam a obsah balenia

Kolbam je k dispozícii vo forme tvrdých kapsúl. Každá kapsula obsahuje biely prášok. 50 mg kapsuly sú oranžové (Čierny odtlačok: "ASK001" a "50 mg"). 250 mg kapsuly sú biele (Čierny odtlačok: "ASK002" a "250 mg").

Balenia obsahujú 90 kapsúl.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francúzsko

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v: DD. mesiac RRRR.

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu pre používateľa bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých chorobách a ich liečbe.