

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Henodeoksiholna kislina Leadiant 250 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 250 mg henodeoksiholne kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Kapsula velikosti 0, dolžine 21,7 mm, z rumenim telesom in oranžnim pokrovčkom, ki vsebuje bel, stisnjen prah.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Henodeoksiholna kislina je indicirana za zdravljenje prirojenih napak sinteze primarnih žolčnih kislin zaradi pomanjkanja sterol 27-hidroksilaze (se kaže kot cerebrotendinozna ksantomatoza (CTX)) pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih, starih od 1 meseca do 18 let, in odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z obvladovanjem CTX ali prirojenih napak sinteze primarnih žolčnih kislin.

V začetku zdravljenja in po prilagoditvi odmerka je treba na vsake 3 mesece spremljati vrednosti holestanola v serumu in/ali žolčnih alkoholov v urinu do presnovne urejenosti in nato vsako leto. Treba je izbrati najmanjši odmerek henodeoksiholne kisline, ki učinkovito zmanjšuje ravni holestanola v serumu in/ali ravni žolčnih alkoholov v urinu v mejah normale. Prav tako je treba spremljati delovanje jeter. Sočasno zvišanje jetrnih encimov nad normalno ravnilo lahko nakazuje na prevelik odmerek. Po začetnem obdobju je treba holestanol, žolčne alkohole v urinu in delovanje jeter preverjati najmanj enkrat letno in odmerek ustrezno prilagoditi (glejte poglavje 4.4). Dodatne ali pogostejše preiskave bo morda treba izvesti za spremljanje zdravljenja v obdobjih hitre rasti, sočasne bolezni in v nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

V primeru vztrajnega pomanjkanja terapevtskega odziva na monoterapijo s henodeoksiholno kislino je treba razmisliti o drugih načinih zdravljenja.

Odmerjanje

Odrasli

Začetni odmerek za odrasle je 750 mg/dan, v treh deljenih odmerkih pod pogojem, da to zadostuje za normalizacijo seruma holestanola v serumu in/ali žolčnih alkoholov v urinu. Dnevni odmerek se lahko

kasneje poveča v korakih po 250 mg na največ 1.000 mg/dan, če vrednosti holestanola v serumu in/ali žolčnih alkoholov v urinu ostanejo zvišane.

Pediatrična populacija (1 mesec-18 let)

Začetni odmerek pri otrocih je 5 mg/kg/dan v treh deljenih odmerkih. Kjer izračunani odmerek ni večkratnik 250 mg, je treba izbrati najbližji odmerek, manjši od največ 15 mg/kg/dan, pod pogojem, da zadostuje za normalizacijo holestanola v serumu in/ali žolčnih alkoholov v urinu.

Novorojenčki, stari manj kot en mesec

Varnost in učinkovitost pri novorojenčkih, starih manj kot en mesec, nista bili dokazani. Na voljo so omejeni podatki o varnosti (glejte poglavje 4.8).

Izpuščen odmerek

Če je bolnik pozabil vzeti odmerek, naj vzame naslednji odmerek ob običajnem času. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestil izpuščen odmerek.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Okvara ledvic

Ni podatkov za bolnike z okvaro ledvic. Vendar pa je treba te bolnike skrbno spremljati in odmerek individualno prilagoditi.

Okvara jeter

Ni podatkov za bolnike z okvaro jeter. Vendar pa je treba te bolnike skrbno spremljati in odmerek individualno prilagoditi.

Način uporabe

Peroralna uporaba. Kapsule henodeoksiholne kisline se lahko jemljejo s hrano ali brez nje. Trde kapsule je treba pogoltniti cele z zadostno količino vode, vsak dan približno ob istem času.

Za dojenčke in otroke, ki ne morejo pogoltniti kapsul, lahko kapsule previdno odpremo in vsebino dodamo raztopini natrijevega bikarbonata 8,4 %, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremljanje

Po začetnem obdobju je treba holestanol, žolčne alkohole v urinu in delovanje jeter preverjati najmanj enkrat letno in odmerek ustrezno prilagoditi (glejte poglavje 4.2). Dodatne ali pogostejše preiskave bo morda treba izvesti za spremljanje zdravljenja v obdobjih hitre rasti, sočasne bolezni in v nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Sočasna uporaba henodeoksiholne kisline z drugimi zdravili

Sočasna uporaba s ciklosporinom, sirolimusom in fenobarbitalom ni priporočljiva, za več podrobnosti glejte poglavje 4.5.

Holestipol ali antacidna zdravila, ki vsebujejo aluminijev hidroksid in/ali smektit, je treba jemati bodisi 2 uri pred ali po jemanju henodeoksiholne kisline, glejte poglavje 4.5 za več podrobnosti.

Henodeoksiholno kislino je treba jemati bodisi eno uro pred ali 4-6 ur po jemanju holestiramina, glejte poglavje 4.5 za več podrobnosti.

Sočasna uporaba peroralnih kontraceptivov ni priporočljiva. Za več podrobnosti glejte poglavje 4.5. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije, za več podrobnosti glejte poglavje 4.6.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri bolnikih z CTX niso izvedli nobenih študij medsebojnega delovanja s henodeoksiholno kislino in sočasno uporabljenimi zdravili.

Holestipol in antacidi

Henodeoksiholne kisline se ne sme uporabljati skupaj s holestipolom ali antacidi, ki vsebujejo aluminijev hidroksid in/ali smektit (aluminijev oksid), saj ta zdravila vežejo henodeoksiholno kislino v črevesju in tako preprečijo resorpcijo in učinkovitost. Če morate vzeti zdravilo, ki vsebuje eno izmed teh učinkovin, jih je treba jemati bodisi 2 uri pred ali po jemanju henodeoksiholne kisline.

Holestiramin

Henodeoksiholna kislina se ne sme uporabljati skupaj s holestiraminom, saj veže henodeoksiholno kislino v črevesju in tako preprečuje njeno reabsorpcijo in učinkovitost. Če morate vzeti holestiramin, morate vzeti henodeoksiholno kislino eno uro pred holestiraminom ali 4-6 ur kasneje.

Ciklosporin in sirolimus

Za ciklosporin je dokazano, da zmanjša sintezo henodeoksiholne kisline z inhibicijo CYP27A1 in poveča aktivnost HMG CoA reduktaze. Podoben učinek pri CYP27A1, vendar pri večjih odmerkih, je viden tudi pri sirolimusu. Izogniti se je treba sočasni uporabi henodeoksiholne kisline s ciklosporinom ali sirolimusom. Če je potrebno zdravljenje s ciklosporinom ali sirolimusom, je treba skrbno spremljati ravni žolčnih alkoholov v serumu in urinu in odmere henodeoksiholne kisline ustrezno prilagoditi.

Fenobarbital

Sočasna uporaba henodeoksiholne kisline s fenobarbitalom povečuje HMG CoA reduktazo in s tem preprečuje enega od farmakodinamičnih učinkov henodeoksiholne kisline pri bolnikih s CTX. Če je potrebno zdravljenje s fenobarbitalom, je treba skrbno spremljati ravni žolčnih alkoholov v serumu in urinu in odmere henodeoksiholne kisline ustrezno prilagoditi.

Peroralni kontraceptivi

Dajanje peroralnih kontraceptivov zmanjša velikost vzorcev henodeoksiholne kisline. Peroralni kontraceptivi lahko zato poslabšajo prisotno pomanjkljivost in preprečijo učinkovitost henodeoksiholne kisline pri bolnikih s CTX. Sočasna uporaba peroralnih kontraceptivov ni priporočljiva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo. Uporaba peroralnih kontraceptivov pri bolnicah, ki jemljejo henodeoksiholno kislino, ni priporočljiva. Za več podrobnosti glejte poglavje 4.5.

Nosečnost

Pri bolnicah s CTX in visokim holestanolom je prišlo do neželenih izidov nosečnosti. Literatura navaja dve intrauterini smrti pri materah s CTX. Literatura navaja tudi dve nosečnosti pri materah s CTX, ki sta imeli za posledico nedonošenčka z znaki intrauterinega zaostajanja v rasti. Za uporabo henodeoksiholne kisline pri nosečnicah ni podatkov ali jih je malo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Uporaba henodeoksiholne kisline ni priporočljiva med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se henodeoksiholna kislina/presnovki izločajo v materino mleko.

Tveganja za novorojenčka/otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja ali za prekinitev/prenehanje zdravljenja s henodeoksiholno kislino, pri čemer se upošteva korist dojenja za otroka in korist zdravljenja za žensko.

Plodnost

Henodeoksiholna kislina je endogena žolčna kislina, ki se uporablja za nadomestno zdravljenje in pričakovati je, da pri terapevtskih odmerkih ne vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Henodeoksiholna kislina nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki pri bolnikih (tako odraslih kot otrokih), ki so prejeli henodeoksiholno kislino, so na splošno blagi do zmerni; glavni opaženi učinki so navedeni v spodnji preglednici.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih po MedDRA, po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	prednostni izraz	pogostnost
Bolezni prebavil	zaprtje	neznana
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišane vrednosti transaminaz zlatenica	neznana neznana

Opis izbranih neželenih učinkov

V dveh neintervencijskih študijah s henodeoksiholno kislino so poročali o skupno treh neželenih učinkih pri treh od 63 bolnikov (populacija za oceno varnosti). Nobeden od treh neželenih učinkov ni bil resen. En primer blagega občasnega zaprtja se je pojavil pri odraslem in drugi primer pri otroku. En primer neželenih učinkov na jetra se je pojavil pri dvotedenskem dojenčku z diagnozo CTX in je obravnavan v nadaljevanju.

Pediatrična populacija

V dveh neintervencijskih študijah s henodeoksiholne kislino je bilo skupno 14 pediatričnih bolnikov s CTX zdravljenih s henodeoksiholno kislino: 1 dojenček (0 do < 2 leti), 6 otrok (2 do < 12 let) in 7 mladostnikov (12 do < 18 let). Vsi pediatrični bolniki so kot začetni odmerek prejeli 15 mg/kg/dan.

Od vključenih otrok so se samo pri dojenčku pojavili zvišani testi jetrne funkcije v šestih tednih po začetku zdravljenja. Delovanje jeter dojenčka se je normaliziralo po začasni prekinitvi zdravljenja s henodeoksiholno kislino. Dodajanje henodeoksiholne kisline je bilo ponovno uvedeno in ohranjeno na najmanjšem odmerku 5 mg/kg/dan brez nadaljnjih zapletov.

Ta primer neželenih učinkov na jetra pri dojenčku je bil prisoten s številnimi motečimi dejavniki, kot so sočasna okužba s parehivirusom, sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na delovanje jeter (aciklovir in fenobarbital) in prisotnost hiperbilirubinemije ob rojstvu.

Zaradi redkosti CTX razpoložljiva literatura ne zadošča za zaznavanje razlike varnosti henodeoksiholne kisline v pediatričnih starostnih skupinah ali med otroki in odraslimi.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Potencial za škodo zaradi prevelikega odmerka se šteje kot izjemno majhen, saj kopičenje henodeoksiholne kisline ni verjetno zaradi učinkovitega endogenega mehanizma izločanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za bolezni žolča in jeter, žolčne kisline in derivati, oznaka ATC: A05AA01

Mehanizem delovanja

Eksogena henodeoksiholna kislina se uporablja za nadomestno zdravljenje za obnavljanje povratne inhibicije, do izgube katere je prišlo zaradi pomanjkanja/odsotnosti endogene henodeoksiholne kisline. Pri CTX napaka v genu CYP27A1 povzroča pomanjkanje mitohondrijskega encima sterol 27-hidroksilaze. To pomanjkanje preprečuje sintezo primarnih žolčnih kislin po klasični (nevtralni) in alternativni (kislinski) poti. Holna kislina se kljub temu tvori po alternativni mikrosomski poti. Skupni rezultat je celokupen zbir žolčne kisline s hudim pomanjkanjem henodeoksiholne kisline, vendar z relativno veliko holne kisline.

Pri CTX pomanjkanje henodeoksiholne kisline povzroča premajhno odzivnost holesterol 7- α -hidroksilaze (CYP7A1) in HMG CoA reduktaze, kar povzroča povečano produkcijo netipičnih žolčnih kislin, žolčnih alkoholov in holestanola, ki vodijo do patoloških posledic. Eksogeno nadomeščanje henodeoksiholne kisline inhibira CYP7A1 (prek jedrnega receptorja, FXR) in HMG-CoA reduktazo, zaradi česar se ponovno vzpostavi povratna inhibicija.

Primarni farmakodinamični učinki henodeoksiholne kisline so:

1. Manjša produkcija holesterola: zniža serumski holestanol (učinek na HMG CoA reduktazo).
2. Manjša produkcija holestanola: zniža serumski holestanol (učinek na HMG CoA reduktazo in CYP7A1).
3. Manjša produkcija atipičnih žolčnih alkoholov in žolčnih kislin: z obnavljanjem povratne inhibicije primarne sinteze žolčne kisline (učinek na CYP7A1).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost sta bili raziskani v dveh retrospektivnih študijah v dveh centrih v Evropi. Povprečna starost populacije bolnikov v ključni študiji je bila 25,8 let, torej nižja kot pri populaciji v podporni študiji, ki je znašala 35 let. To se je odrazilo tudi na stopnji invalidnosti, ki je bila prisotna v dveh skupinah pred začetkom zdravljenja - v podporni študiji so imeli udeleženci ob izhodišču višjo oceno invalidnosti.

V ključni študiji CDCA-STUK-15-001 je bilo zdravljenje bolnikov s CTX z henodeoksiholno kislino z odmerkom 750-1.000 mg/dan pri odraslih ali 5-15 mg/kg/dan pri dojenčkih in otrocih povezano s statistično značilnim znižanjem povprečnega serumskega holestanola od izhodišča do obiskov po začetku zdravljenja, tako v celotni populaciji kot v dveh podskupinah bolnikov, ki so bili ob prvem zdravljenju stari < 21 let ali $\geq$ 21 let. Količina žolčnih alkoholov v urinu se je znižala. Rezultati na lestvicah nevrološke invalidnosti (Rankin in EDSS) so se ob trenutnem kliničnem obisku stabilizirali ali izboljšali pri 84,6 % oz. 76,9 % bolnikov. Povprečni rezultati Rankin in EDSS so pokazali zelo majhno povečanje (poslabšanje) od izhodišča do trenutnega kliničnega obiska, tj. $0,08 \pm 0,74$ in $0,27 \pm 1,24$, v celotni populaciji in to povečanje ni bilo statistično značilno. Opazili pa so statistično značilno ($p = 0,04$) izboljšanje (zmanjšanje), in sicer $-0,31 \pm 0,48$ povprečnega rezultata Rankin v podskupini starosti < 21 let.

Bolezniški znaki in simptomi so se tekom študije izboljšali ali stabilizirali pri večini bolnikov. Driska je izginila pri 100 % (23/23 bolnikov) bolnikov, ki so imeli ta simptom ob izhodišču. Do izzvenitve, izboljšanja ali stabilizacije je prišlo pri 88,9 % (16/18) bolnikov s kognitivno motnjo. Epilepsija je izginila pri 100 % (3/3 bolnikov) in polinevropatija se je stabilizirala ali izboljšala pri 100 % (11/11). Piramidalna disfunkcija se je izboljšala ali stabilizirala pri 60 % (10/15), disfunkcija malih možganov pri 88,7 % (12/14). Psihiatrične motnje so bile odpravljene, izboljšane ali so se ustalile pri 85,7 % (6/7) bolnikov. Vendar pa ni bilo odziva, kar zadeva parkinsonične simptome, ki so redka manifestacija bolezni/pridružena bolezen, ki se je pojavila pri samo 2 bolnikih v času študije.

V podporni študiji CDCA-STRCH-CR-14-001 je bilo zdravljenje bolnikov s CTX z henodeoksiholno kislino v odmerku 750 mg/dan v medianem trajanju 5,75 let, povezano s statistično značilnim znižanjem povprečnega serumskega holestanola od izhodišča do vsakega kasnejšega obiska. Povprečne ravni 7 α -hidroksi-4-holesten-3-ona so se bistveno znižale od izhodišča do prvega in drugega obiska po začetku študije. Ravni vitamina D in koncentracije PTH so se znižale od izhodišča do obeh obiskov po zdravljenju, povprečne ravni piruvata so se znižale od izhodišča pri do prvega obiska po zdravljenju. Rezultati Rankin in EDSS so ostali stabilni pri 61,5 % oz. 50 % bolnikov, vendar je na splošno prišlo do poslabšanja povprečne ocene glede na izhodišče. Povečanje mineralne kostne gostote (Z-score) ledvene hrbtenice so opazili pri obeh obiskih po zdravljenju, v celotnem kolku pa pri drugem obisku po zdravljenju. Znaki in simptomi bolezni so pri večini bolnikov ostali stabilni. Driska se je izboljšala ali izginila pri 64,3 % bolnikih s tem simptomom ob izhodišču.

Nobeden od bolnikov ni imel neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem, in henodeoksiholna kislina je imela zadovoljiv varnostni profil v povezavi z rutinskimi varnostnimi laboratorijskimi parametri (hematološka in klinična kemija).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Podatki obstajajo le za odraslo populacijo.

Henodeoksiholna kislina je endogena žolčna kislina pri ljudeh, ki se tesno regulira z izločanjem v žolč preko črpalk in detoksifikacije s sulfatiranjem. Poleg sulfatiranja se lahko žolčna kislina detoksificira tudi z glukuronidacijo.

Peroralno zaužita henodeoksiholna kislina se absorbira v tankem črevesu. Reabsorpcija ni popolna. Majhen del henodeoksiholne kisline se izloči z blatom.

Po reabsorpciji v črevesju se žolčna kislina skoraj popolnoma konjugira v aminokislinski glicin in taurin in se nato ponovno izloči v žolč.

V črevesu se henodeoksiholna kislina in z njo povezana glicin ali taurin razgradita z bakterijami. Dekonjugacija vodi v prosto žolčno kislino, oksidacija v 7-keto-litoholno kislino in litoholna kislina (3 α -hidroksiholanska kislina) se tvori z odcepitvijo 7-hidroksilne skupine. Medtem ko se 7-keto-litoholna kislina lahko v debelem črevesu in tudi v jetrih delno tvori v henodeoksiholno kislino in ursodeoksiholno kislino (3 α -, 7 β -di-hidroksiholanska kislina), se litoholna kislina absorbira le v majhni meri in se zato v veliki meri izgubi z blatom.

Biološka razpolovna doba henodeoksiholne kisline je približno 4 dni.

Reabsorpcija henodeoksiholne kisline je spremenljiva (29 % - 84 %). Po zdravljenju z henodeoksiholno kislino se pojavi inhibicija endogene sinteze primarnih žolčnih kislin, holne kisline in henodeoksiholne kisline.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Formalne predklinične študije o varnosti niso bile izvedene, vendar podatki v literaturi ne kažejo posebnega tveganja na osnovi običajnih študij toksičnosti posameznih odmerkov, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala.

Vrste glodalcev in primatov, pri katerih so ocenjevali toksičnost, imajo premalo sulfatacijske zmogljivosti za konjugacijo litoholne kisline, zato se je pojavila hepatotoksičnost. V nasprotju s tem sulfatna konjugacija litoholne kisline pri ljudeh preprečuje očitno hepatotoksičnost, ki je bila opažena pri živalskih vrstah, pri katerih so ocenjevali toksičnost po ponavljajočih odmerkih.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije razvojne toksičnosti pri podganah, hrčkih in primatih so pokazale odsotnost teratogenih učinkov. Študije z rezusi in pavijani so pokazale, da je odmerek henodeoksiholne kisline pri brejih živalih (pri odmerku 5-120 mg/kg/dan pri rezusih; pri odmerku 18-38 mg/kg/dan pri pavijanih) povzročil patologijo jeter pri razvijajočem se plodu. Pri plodovih rezusov so opazili tudi patološke učinke na nadledvične žleze in ledvice. Učinki na samico-mater pri rezusih, vendar ne pri pavijanih, so vključevali drisko, bruhanje, zmanjšanje telesne mase in zmanjšanje zaužite hrane.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

koruzni škrob
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Ovojnica kapsule

želatina
titanov dioksid (E 171)
kinolinsko rumeno (E 104)
eritrozín (E 127)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kapsule so pakirane v pretisne omote iz polivinil klorida (PVC), zaprte z aluminijasto folijo in zapakirane v kartonske škatle.
Velikost pakiranja: 100 trdih kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Bolniki, ki ne morejo pogoltniti kapsul

Za otroke (1 leto do 11 let), mladostnike (12 let do 18 let) in odrasle, ki ne morejo pogoltniti kapsule in/ali morajo vzeti odmerek pod 250 mg, lahko kapsule odpremo in vsebino dodamo v 25 ml raztopine natrijevega bikarbonata 8,4 % (1 mmol/ml) ter premešamo, da dobimo suspenzijo, ki vsebuje 10 mg/ml henodeoksiholne kisline.

Za dojenčke (1 mesec do 11 mesecev) kapsule lahko odpremo in vsebino dodamo v 50 ml raztopine natrijevega bikarbonata 8,4 % (1 mmol/ml) ter premešamo, da dobimo suspenzijo, ki vsebuje 5 mg/ml henodeoksiholne kisline.

Sama učinkovina se bo raztopila v raztopini natrijevega bikarbonata. Videti je kot suspenzija, ker se vse komponente vsebine kapsule ne raztopijo. Suspenzija se razmeroma lahko pripravi in je nared, ko ni več vidnih grudic ali praška.

Nastala suspenzija vsebuje 22,9 mg natrija na ml, kar morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Priporočljivo je, da suspenzijo pripravi farmacevt, ki staršem posreduje navodila o odmerjanju suspenzije.

Suspenzijo je treba hraniti v steklenici. Ne shranjujte je v hladilniku ali zamrzovalniku. Suspenzija je stabilna do 7 dni.

Lekarna mora zagotoviti brizge za peroralni odmerek z ustrezno prostornino in lestvico za odmerjanje suspenzije. Pravilne količine je treba po možnosti označiti na peroralni brizgi.

Zdravnik mora zagotoviti informacije o prejetem odmerku glede na telesno maso otroka. Razpon odmerka pri pediatričnih bolnikih (1 mesec do 18 let) je 5-15 mg/kg na dan (glejte poglavje 4.2).

Dodatne informacije so na voljo na koncu navodil za uporabo v "Informacijah samo za zdravstvene delavce".

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Leadiant GmbH
Liebherrstr. 22
80538 München
Nemčija
Telefon: +49 (0)89 4111 595 00
Faks: +49 (0) 89 4111 595 25
e-pošta: info@leadiantbiosciences.com

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1110/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. april 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 09. december 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVJE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Pharmaloop S.L.
C/Bolivia, no 15
Polígono Industrial Azque
Alcalá de Henares
Madrid 28806
Španija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI
DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za zbiranje dolgoročnih podatkov o varnosti in učinkovitosti pri bolnikih, ki se zdravijo z henodeoksiholno kislino, bo imetnik dovoljenja za promet predložil rezultate študije, ki izhaja iz registra bolnikov z prirojenimi napakami pri primarni sintezi žolčne kisline zaradi pomanjkanja sterol 27-hidroksilaze pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih, starih od 1 meseca do 18 let, in odraslih.	Rezultati študije – PSUR in ponovne letneocene

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Henodeoksiholna kislina Leadiant 250 mg trde kapsule
henodeoksiholna kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 250 mg henodeoksiholne kisline.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

100 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Leadiant GmbH
Liebherrstr. 22
80538 München
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1110/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Henodeoksiholna kislina Leadiant

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Henodeoksiholna kislina Leadiant 250 mg trde kapsule
henodeoksiholna kislina

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Leadiant GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Henodeoksiholna kislina Leadiant 250 mg trde kapsule henodeoksiholna kislina

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Henodeoksiholna kislina Leadiant in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Henodeoksiholna kislina Leadiant
3. Kako jemati zdravilo Henodeoksiholna kislina Leadiant
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Henodeoksiholna kislina Leadiant
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Henodeoksiholna kislina Leadiant in za kaj ga uporabljamo

Kapsule zdravila Henodeoksiholna kislina Leadiant vsebujejo snov, imenovano henodeoksiholna kislina. Ta snov se običajno proizvaja v jetrih iz holesterola. Je del žolča, tekočine, ki pomaga pri prebavi maščob in vitaminov iz hrane. Bolniki z redko motnjo, znano kot cerebrotendinozna ksantomatoza (CTX) ne morejo proizvesti henodeoksiholne kisline, kar povzroča kopičenje maščobnih oblog na različnih delih telesa. To lahko povzroči škodo na prizadetih območjih.

Kapsule zdravila Henodeoksiholna kislina Leadiant zdravijo CTX tako, da nadomestijo manjkajočo henodeoksiholno kislino, kar preprečuje kopičenje maščobnih oblog.

Kapsule zdravila Henodeoksiholna kislina Leadiant se lahko uporabljajo od starosti od enega meseca naprej in bolniki z CTX bodo potrebovali zdravljenje do konca življenja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Henodeoksiholna kislina Leadiant

Ne jemljite zdravila Henodeoksiholna kislina Leadiant

- če ste alergični na henodeoksiholno kislino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Henodeoksiholinska kislina Leadiant je treba uporabljati pod zdravniškim nadzorom. Med zdravljenjem bo zdravnik opravljal preiskave krvi in urina za spremljanje vašega odziva na zdravilo in bo po potrebi prilagodil odmerek. Pogostnejše preiskave bodo mogoče potrebne, če hitro rastete, če ste bolni (če imate na primer težave z jetri) ali če ste noseči. Zdravnik vam bo svetoval, če morate iz kakršnega koli razloga prekiniti zdravljenje z zdravilom Henodeoksiholinska kislina Leadiant.

Novorojenčki (stari manj kot en mesec)

Varnost in učinkovitost zdravila Henodeoksiholna kislina Leadiant pri novorojenčkih, mlajših od enega meseca starosti, nista bili dokazani.

Druga zdravila in zdravilo Henodeoksiholna kislina Leadiant

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Naslednja zdravila lahko vplivajo na raven henodeoksiholne kisline:

- ciklosporin in sirolimus (zdravila za zaviranje imunskega sistema)
- fenobarbital (zdravilo za zdravljenje epilepsije)

Če zdravnik meni, da morate jemati ciklosporin, sirolimus ali fenobarbital, bo pozorno spremljal rezultate preiskav krvi in urina ter prilagodil odmere henodeoksiholne kisline, če bo potrebno.

Peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na način delovanja zdravila Henodeoksiholna kislina Leadiant, zaradi česar je manj učinkovito. Zaradi tega ni priporočljivo jemanje peroralnih kontraceptivov, medtem ko jemljete zdravilo Henodeoksiholna kislina Leadiant. Prosimo, da se o ustrezni kontracepciji pogovorite z zdravnikom.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinek henodeoksiholne kisline:

- holestiramin,olestipol (tako imenovani vezalci žolčnih kislin)
- zdravila za zdravljenje zgage (antacidi), ki vsebujejo aluminijev hidroksid in/ali smektit (aluminijev oksid)

Če morate vzeti holestiramin, vzemite zdravilo Henodeoksiholna kislina Leadiant ali eno uro pred holestiraminom ali 4-6 ur kasneje.

Holestipol ali zdravila proti zgagi vzemite 2 uri pred ali 2 uri po zaužitju zdravila Henodeoksiholna kislina Leadiant.

Posvetujte se z zdravnikom, če jemljete katero od teh zdravil.

Nosečnost

Jemanje zdravila Henodeoksiholna kislina Leadiant med nosečnostjo ni priporočljivo. To bi bilo lahko tvegano za vašega nerojenega otroka. Če menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo Henodeoksiholna kislina Leadiant prehaja v materino mleko. Povejte zdravniku, če dojite ali načrtujete, da boste dojili. Zdravnik vam bo nato pomagal, da se boste odločili med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom Henodeoksiholna kislina Leadiant, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravila Henodeoksiholna kislina Leadiant za mater.

Kontracepcija pri ženskah

Ženske, ki bi lahko zanosile, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo, medtem ko jemljejo zdravilo Henodeoksiholna kislina Leadiant. Peroralni kontraceptivi niso priporočljivi (glejte Druga zdravila in henodeoksiholna kislina). Prosimo, da se o ustrezni kontracepciji pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Henodeoksiholna kislina Leadiant naj ne bi vplivalo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji.

3. Kako jemati zdravilo Henodeoksiholna kislina Leadiant

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Običajni začetni odmerek za odrasle je ena 250 mg kapsula trikrat na dan. Največji odmerek je ena 250 mg kapsula štirikrat na dan. Kapsule je treba pogoltniti cele z vodo vsak dan ob približno istem času. Kapsule lahko vzamete s hrano ali brez. Zdravnik se lahko odloči za povečanje odmerka, odvisno od tega, kako se vaše telo odziva na zdravljenje. Zdravnik vam bo povedal, koliko kapsul morate vzeti in kdaj jih morate vzeti.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starih od enega meseca do 18 let)

Pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih se bo odmerek izračunal glede na otrokovo telesno maso. Začetni odmerek se izračuna po 5 mg na kg na dan. Največji odmerek za otroke je 15 mg na kg na dan. Zdravnik se bo odločil, kolikokrat in kdaj mora otrok prejeti odmerek(-e), za doseganje skupnega odmerka za tisti dan. Zdravnik bo morda spremenil odmerek, odvisno od tega, kako se vaš otrok odziva na zdravljenje.

Za dojenčke, otroke in tiste, ki ne morejo pogoltniti kapsule in/ali morajo vzeti odmerek pod 250 mg, lahko kapsule odprete in vsebino zmešate z raztopino 8,4 % natrijevega bikarbonata. Učinkovina se bo raztopila v raztopini natrijevega bikarbonata. Celotna vsebina kapsule se ne bo raztopila, zaradi česar bo videti kot mešanica. To mešanico vam lahko pripravijo in izročijo v lekarni. Mešanico vam morajo izročiti v steklenici, v kateri lahko zdravilo hranite do 7 dni. Mešanice ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte. Zdravnik ali farmacevt vam bo dal navodila o tem, koliko in kako pogosto mora vaš otrok jemati mešanico. Ta mešanica vsebuje natrij, povejte zdravniku, če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Henodeoksiholna kislina Leadiant, kot bi smeli

Zdravilo Henodeoksiholna kislina Leadiant običajno ne povzroči resnih neželenih učinkov. Če ste vi ali vaš otrok vzeli prevelik odmerek, se morate posvetovati z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Henodeoksiholna kislina Leadiant

Izpustite pozabljeni odmerek in vzemite naslednji odmerek, kot bi ga vzeli običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če prenehate jemati zdravilo Henodeoksiholna kislina Leadiant

To zdravilo je za dolgoročno uporabo. Ne prenehajte jemati zdravila Henodeoksiholna kislina Leadiant brez da bi se predhodno posvetovali z zdravnikom. Če zdravilo prenehate jemati, se vaši simptomi lahko poslabšajo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki neznane pogostosti (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- zaprtje
- nenormalni rezultati jetrnih testov (zvišane vrednosti transaminaz)
- porumenelost kože in beločnic (zlatenica)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Henodeoksiholna kislina Leadiant

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Henodeoksiholna kislina Leadiant

- Učinkovina je henodeoksiholna kislina.
- Ena kapsula vsebuje 250 mg henodeoksiholne kisline.
- Druge pomožne snovi so:
Vsebina kapsule: koruzni škrob, magnezijev stearat, koloidni brezvodni silicijev dioksid.
Ovojnica kapsule: želatina, titanov dioksid (E 171), kinolinsko rumeno (E 104), eritrozin (E 127).

Izgled zdravila Henodeoksiholna kislina Leadiant in vsebina pakiranja

Zdravilo Henodeoksiholna kislina Leadiant je na voljo v obliki trdih kapsul velikosti 0, ki so dolge 21,7 mm. Kapsule so sestavljene iz rumenega telesa in oranžnega pokrovčka ter vsebujejo stisnjen bel prašek.

Zdravilo Henodeoksiholna kislina Leadiant je na voljo v pretisnih omotih po 100 trdih kapsul.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Leadiant GmbH
Liebherrstr. 22
80538 München
Nemčija
e-pošta: info@leadiantbiosciences.com

Proizvajalec

Pharmaloop S.L.
C/Bolivia, no 15 Polígono Industrial Azque
Alcalá de Henares
Madrid 28806
Španija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>. Obstajajo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Informacije samo za zdravstveno osebje

Priprava suspenzije henodeoksiholne kisline

Za otroke in mladostnike (1 leto do 18 let), pa tudi za odrasle, ki ne morejo pogoltniti kapsule in/ali morajo vzeti odmerek pod 250 mg, lahko kapsulo odpremo in vsebino dodamo v 25 ml raztopine natrijevega bikarbonata 8,4 % (1 mmol/ml), da dobimo suspenzijo, ki vsebuje 10 mg/ml henodeoksiholne kisline.

Za dojenčke (1 mesec do 11 mesecev) lahko kapsulo odpremo in vsebino dodamo v 50 ml raztopine natrijevega bikarbonata 8,4 % (1 mmol/ml), da dobimo suspenzijo, ki vsebuje 5 mg/ml henodeoksiholne kisline.

Zmes mešajte, dokler se ves prašek ne raztopi v suspenzijo. Pazite, da postrgate ves prašek s sten posode v zmes in mešajte (približno 5 minut), da zagotovite, da v njej ni več grudic. Zmes je pripravljena, ko ni vidnih grudic ali praška.

Izdelana suspenzija vsebuje 22,9 mg natrija na ml, kar je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z omejenim vnosom natrija.

Priporočljivo je, da suspenzijo pripravi farmacevt, ki staršem posreduje navodila o odmerjanju suspenzije.

Suspenzijo je treba hraniti v steklenici. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzovalniku. Suspenzija je nato stabilna do 7 dni.

Lekarna mora zagotoviti brizge za peroralni odmerek z ustrezno prostornino in lestvico za odmerjanje suspenzije. Pravilne količine je treba po možnosti označiti na peroralni brizgi.

Na steklenico je treba namestiti nalepko lekarne, ki vključuje bolnikovo ime, navodila za odmerjanje, datum uporabe, ime zdravila, in vse druge potrebne informacije v skladu z lokalnimi predpisi v lekarni.

Zdravnik mora zagotoviti informacije o prejetem odmerku glede na telesno maso otroka. Razpon odmerka za pediatrične bolnike (1 mesec do 18 let) je 5-15 mg/kg na dan.

*Izračun odmerka (otroci 1–11 let, mladostniki 12–18 let in odrasli) suspenzije henodeoksiholne kisline **10 mg/ml** za bolnika*

Dnevni odmerek:	$(\text{Masa v kg}) \times (\text{odmerek v mg/kg}) = \text{dnevni odmerek v mg}$
Deljen odmerek*	$\frac{(\text{Dnevni odmerek v mg})}{\text{Pogostnost odmerka}} = \text{Deljen odmerek v mg}$
Količina za odmerjanje:	$\frac{(\text{Razdeljen odmerek v mg } \mathbf{1\ ml})}{\mathbf{10\ mg}} = \text{Količina odmerjene suspenzije}$
Primer:	Bolnik z maso 10 kg in odmerkom 15 mg/kg henodeoksiholne kisline. Celotni dnevni odmerek = $10\text{ kg} \times 15\text{ mg/kg} = 150\text{ mg}$ Razdeljen odmerek pri dajanju trikrat na dan = $\frac{150\text{ mg}}{3} = 50\text{ mg}$ Ustrezna količina suspenzije za jemanje = $\frac{(50\text{ mg} \times 1\text{ ml})}{10\text{ mg}} = \mathbf{5\ ml}$
* število razdeljenih odmerkov glede na nasvet zdravnika.	

*Izračun odmerka (dojenčki 1 mesec–11 mesecev) suspenzije henodeoksiholne kisline **5 mg/ml** za bolnika*

Dnevni odmerek:	$(\text{Masa v kg} \times \text{odmerek v mg/kg}) = \text{dnevni odmerek v mg}$
Deljen odmerek*	$\frac{(\text{Dnevni odmerek v mg})}{(\text{Pogostnost odmerka})} = \text{Deljen odmerek v mg}$
Količina za odmerjanje:	$\frac{(\text{Razdeljen odmerek v mg } \mathbf{1\ ml})}{\mathbf{5\ mg}} = \text{Količina odmerjene suspenzije}$
Primer:	Bolnik z maso 3 kg in odmerkom 5 mg/kg henodeoksiholne kisline. Celotni dnevni odmerek = $3\text{ kg} \times 5\text{ mg/kg} = 15\text{ mg}$ Razdeljen odmerek pri dajanju trikrat na dan = $\frac{15\text{ mg}}{3} = 5\text{ mg}$ Ustrezna količina suspenzije za jemanje = $\frac{(5\text{ mg} \times 1\text{ ml})}{5\text{ mg}} = \mathbf{1\ ml}$
*število razdeljenih odmerkov glede na nasvet zdravnika.	

PRILOGA IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za henodeoksiholno kislino (prirojena napaka sinteze primarnih žolčnih kislin, ksantomatoza – samo za zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet z zdravilom po centraliziranem postopku) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Na podlagi razpoložljivih kumulativnih podatkov o neželenih učinkih na jetra iz literature in spontanah poročilih ter glede na verjeten mehanizem delovanja, odbor PRAC meni, da je vzročna povezanost med henodeoksiholno kislino in zvišanimi vrednostmi transaminaz ter zlatenico vsaj razumno možna.

Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo henodeoksiholno kislino, ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za henodeoksiholno kislino (prirojena napaka sinteze primarnih žolčnih kislin, ksantomatoza – samo za zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet z zdravilom po centraliziranem postopku), odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo henodeoksiholno kislino (prirojena napaka sinteze primarnih žolčnih kislin, ksantomatoza – samo za zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet z zdravilom po centraliziranem postopku), nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.