

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

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

Kolbam 50 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg holne kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula

50-miligramska kapsula: kapsula velikosti številka 2 z rjavo-oranžnim pokrovčkom (s črno odtisnjeno oznako "ASK001") in telesom (s črno odtisnjeno oznako "50 mg"). Kapsule vsebujejo bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kolbam je indicirano za zdravljenje prirojenih napak v sintezi primarnih žolčnih kislin, do katerih pride zaradi pomanjkanja sterol 27-hidroksilaze (ki se kaže kot cerebrotendinozna ksantomatoza, CTX), pomanjkanja 2- (ali α -) metilacil-CoA racemaze (AMACR) ali pomanjkanja holesterol 7 α -hidroksilaze (CYP7A1), pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih, starih od enega meseca do 18 let, ter pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in spremljati zdravnik ali pediater z izkušnjami z obvladovanjem določenih oblik pomanjkanj.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek holne kisline pri zdravljenju prirojenih napak v sintezi primarnih žolčnih kislin je 10–15 mg/kg na dan, v enkratnem dnevnem odmerku ali v razdeljenih odmerkih, kar velja za odrasle in pediatrične bolnike. Potem je treba odmerek titrirati do želenega učinka, vendar ne sme preseči največjega odmerka 15 mg/kg/dan.

Kadar izračunani odmerek ni večkratnik števila 50, je treba izbrati najbližji odmerek pod največjim odmerkom 15 mg/kg/dan, če je to zadostno za zaviranje žolčnih kislin v urinu. Če ni, je treba izbrati naslednji večji odmerek.

V prvem letu je treba bolnike spremljati vsake tri mesece, v naslednjih treh letih vsakih šest mesecev, potem pa enkrat na leto. V primeru perzistentnega neodzivanja na monoterapijo s holno kislino je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja; glejte poglavje 4.4.

Med uvajanjem zdravljenja in prilagajanjem odmerka je treba intenzivno spremljati ravni žolčnih kislin v serumu in urinu z ustreznimi analitičnimi metodami. Določiti je treba koncentracije nenormalnih sintetiziranih presnovkov žolčnih kislin. Izbrati je treba najmanjši odmerek holne kisline, ki učinkovito zmanjša presnovke žolčnih kislin čim bližje vrednosti nič.

Bolnike, ki so se predhodno zdravili z drugimi žolčnimi kislinami ali drugimi pripravki holne kisline, je treba med uvajanjem zdravljenja z zdravilom Kolbam skrbno spremljati na enak način. Odmerek je treba ustrezno prilagoditi, kakor je opisano zgoraj.

Spremljati je treba tudi jetrne parametre. Sočasno zvišanje serumskih vrednosti gama-glutamilttransferaze (GGT), alanin-aminotransferaze (ALT) in/ali serumskih vrednosti žolčnih kislin nad normalne ravni lahko kaže na preveliko odmerjanje. Opazili so prehodno povečanje vrednosti transaminaz med uvajanjem zdravljenja s holno kislino, kar pa ne pomeni, da je treba zmanjšati odmerek, če ravni GGT niso zvišane in če ravni žolčnih kislin v serumu padajo oziroma so v normalnem razponu.

Po obdobju uvajanja je treba vsaj enkrat na leto določiti žolčne kisline v serumu in urinu (z ustreznimi analitičnimi metodami) in jetrne parametre ter ustrezno prilagoditi odmerek. Dodatne ali pogostejše preiskave je treba opraviti za spremljanje zdravljenja v obdobju hitre rasti, sočasne bolezni ali nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z družinsko hipertrigliceridemijo

Pri bolnikih z novo diagnozo ali družinsko hipertrigliceridemijo v družinski anamnezi je pričakovana slaba absorpcija holne kisline iz črevesja. Pri bolnikih z družinsko hipertrigliceridemijo je treba določiti odmerek holne kisline in ga po potrebi prilagoditi; morda bo za zaviranje žolčnih kislin v urinu potreben povečan odmerek (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti holne kisline niso ugotovili pri novorojenčkih, mlajših od enega meseca. Podatki niso na voljo.

Starejši bolniki (> 65 let)

Varnosti in učinkovitosti holne kisline pri starejših bolnikih niso ugotovili. Podatkov ni na voljo.

Ledvična okvara

Podatki o bolnikih z ledvično okvaro niso na voljo. Vendar je treba te bolnike skrbno spremljati, odmerek holne kisline pa titrirati individualno.

Jetrna okvara

Ob postavitvi diagnoze ima večina bolnikov s prirojenimi okvarami presnove žolčnih kislin tudi jetrno okvaro različnih stopenj; pri večini bolnikov se jetrna okvara omili ali izgine z zdravljenjem. Odmerek holne kisline je treba prilagajati individualno.

Pri bolnikih s prirojenimi okvarami presnove žolčnih kislin in jetrno okvaro, nepovezano s primarno boleznijo, ni na voljo nobenih podatkov o zdravljenju s holno kislino. Ker ni kliničnih izkušenj s temi bolniki, ni mogoče priporočiti prilagoditve odmerka. Bolnike z jetrno okvaro, nepovezano s primarno boleznijo, ki se zdravijo s holno kislino, je treba pozorno spremljati.

Način uporabe

Priporočeno je, da se holna kislina jemlje s hrano (glejte poglavje 4.5) ob približno istem času vsak dan, zjutraj in/ali zvečer. Kapsule je treba pogoltniti cele z vodo.

Za dojenčke in otroke, ki ne morejo pogoltniti kapsul, se lahko kapsule odprejo in vsebina doda otroški formuli ali soku. Za dodatne informacije glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Sočasna uporaba fenobarbitala (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje s holno kislino je treba prekiniti, če se nenormalna hepatocelularna funkcija, ki se izmeri s protrombinskim časom, ne izboljša v treh mesecih po uvedbi zdravljenja s holno kislino. Opazno mora biti sočasno zmanjšanje skupnih žolčnih kislin v urinu.

Zdravljenje je treba prekiniti prej, če obstajajo jasni pokazatelji hude odpovedi jeter.

Družinska hipertrigliceridemija

Bolniki z novo diagnozo ali družinsko hipertrigliceridemijo v družinski anamnezi imajo lahko slabo absorpcijo holne kisline iz črevesja. Pri bolnikih z družinsko hipertrigliceridemijo je treba določiti odmerek holne kisline in ga po potrebi prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja med holno kislino in sočasnimi zdravili ali hrano niso izvedli.

Pokazali so, da fenobarbital poveča velikost zaloge in spremeno holne kisline, zato ima antagonistični učinek na želeno delovanje holne kisline pri bolnikih. Uporaba fenobarbitala pri bolnikih, zdravljenih s holno kislino, je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Medsebojno delovanje zdravil s holno kislino je večinoma povezano z zdravili, ki lahko ovirajo enterohepatično cirkulacijo žolčnih kislin, kot so vezalci želodčnih kislin holestiramin, holestipol ali holesevelam. Pokazali so, da antacidi na podlagi aluminija *in vitro* adsorbirajo žolčne kisline, zato se lahko pričakuje, da bodo znižali ravni holne kisline enako kot vezalci žolčnih kislin. Če je uporaba pripravka, ki vsebuje te učinkovine, nujna, ga je treba uporabiti vsaj pet ur pred zaužitjem holne kisline ali po njem.

Ciklosporin spremeni farmakokinetiko holne kisline z zaviranjem jetrnega privzema in hepatobiliarnega izločanja žolčnih kislin ter tudi s farmakodinamiko z zaviranjem holesterol-7 α -hidroksilaze. Sočasnemu jemanju se je treba izogniti. Če je uporaba ciklosporina nujna, je treba pozorno spremljati ravni žolčnih kislin v serumu in urinu ter ustrezno prilagoditi odmerek holne kisline.

Estrogeni, peroralna kontracepcijska sredstva in klofibrat (ter morda druge učinkovine za zniževanje ravni lipidov) povečajo jetrno izločanje holesterola in spodbujajo tvorbo holesterolskih žolčnih kamnov, kar lahko nevtralizira učinkovitost holne kisline. Katera koli zdravila, ki povzročajo holestazo zaradi zaviranja prenašalcev, lahko ob sočasni uporabi zmanjšajo učinkovitost zdravljenja s holno kislino. V teh primerih je treba skrbno spremljati ravni holne kisline v serumu/žolču in ustrezno prilagoditi odmerek.

Učinka hrane na biološko uporabnost holne kisline niso proučili. Obstaja teoretična možnost, da lahko jemanje s hrano poveča biološko uporabnost holne kisline in izboljša prenašanje zdravila. Priporočeno je, da se holna kislina jemlje s hrano (glejte poglavje 4.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnostni podatki o uporabi holne kisline pri nosečnicah so omejeni. Pri ženskah, ki so jemale holno kislino, so poročali o nosečnostih z normalnim izidom.

Omejeni podatki iz študij na živalih niso pokazali neposrednega vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Holna kislina se lahko uporabi med nosečnostjo, če zdravnik meni, da so koristi za bolnico večje od morebitnega tveganja.

Dojenje

Ni dovolj podatkov o izločanju holne kisline in njenih presnovkov v materino mleko. Razpoložljivi podatki pri živalih so pokazali izločanje holne kisline v mleko (glejte poglavje 5.3). Pri terapevtskih odmerkih ni pričakovati učinkov na dojenega novorojenčka, saj je sistemska izpostavljenost matere holni kislini zanemarljiva (glejte poglavje 5.2). Holna kislina se lahko uporabi med dojenjem, če zdravnik meni, da so koristi za bolnico večje od morebitnega tveganja.

Plodnost

Podatkov o učinkih holne kisline na plodnost ni. Pri terapevtskih odmerkih se ne pričakujejo učinki na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Holna skupina nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Resnost neželenih učinkov pri bolnikih (odraslih in otrocih), ki prejemajo holno kislino, je navadno blaga do zmerna; glavni opaženi neželeni učinki so navedeni v spodnji preglednici. Neželeni učinki so bili prehodni in navadno niso ovirali zdravljenja.

Preglednica z neželenimi učinki

Glede na podatke iz kliničnih preskušanj je resnost neželenih učinkov pri bolnikih (odraslih in otrocih), ki prejemajo holno kislino, navadno blaga do zmerna, navedeni pa so v spodnji tabeli. Neželeni učinki so razvrščeni glede na organski sistem in naslednjo pogostnost: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V spodnji preglednici so navedeni tudi neželeni učinki z neznanom pogostostjo, o katerih so poročali v literaturi.

Organski sistem po MedDRA	Priporočeni izraz	Pogostnost
<i>Bolezni živčevja</i>	blaga periferna nevropatija	pogosti
<i>Bolezni prebavil</i>	diareja blaga navzea blag refluks zmerna diareja refluksni ezofagitis	pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	zlatenica povišane ravni transaminaz v serumu žolčni kamni	pogosti neznana neznana
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	kožne lezije pruritus	pogosti neznana
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	splošno slabo počutje	pogosti

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželena učinka, o katerih so poročali v literaturi, sta pruritus in povišana raven transaminaz v serumu pri enem ali dveh otrocih, zdravljenih z velikimi odmerki holne kisline, vendar sta ta neželena učinka izzvenela z zmanjšanjem odmerka. Znano je, da se pri čezmernem odmerjanju holne kisline pojavi tudi diareja.

O žolčnih kamnih so poročali po dolgotrajnem zdravljenju.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih 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

Poročali so o epizodah simptomatskega prevelikega odmerjanja (ali režimu čezmernega odmerjanja), vključno z nenamernim prevelikim odmerjanjem. Klinični znaki so bili omejeni na pruritus in diarejo. Laboratorijske preiskave so pokazale povečane serumske vrednosti gama-glutamilttransferaze (GGT), transaminaz in koncentracij žolčnih kislin v serumu. Po zmanjšanju odmerka so klinični znaki izginili, laboratorijski parametri pa so se popravili.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati in simptomatsko zdraviti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni žolča in jeter, žolčne kisline, oznaka ATC: A05AA03

Mehanizem delovanja

Po uporabi holne kisline pride do zmanjšanja sinteze žolčnih kislin in velikega zmanjšanja ali popolnega izginotja nenormalnih žolčnih kislin. Sočasno z izginotjem netipičnih presnovkov žolčnih kislin pride do doslednega znižanja in normalizacije ravni jetrnih encimov v serumu. Zdravljenje s peroralno holno kislino pri terapevtskih odmerkih spodbuja pretok in izločanje žolča, zavira tvorbo ter kopičenje hepatotoksičnih in holestatskih prekurzorjev žolčnih kislin in omogoča absorpcijo maščob brez toksičnih neželenih učinkov.

Farmakodinamični učinki

Prirojene okvare sinteze primarnih žolčnih kislin vključujejo kongenitalne okvare primarnih encimov, odgovornih za katalizacijo ključnih reakcij pri sintezi holne in henodeoksiholne kisline. V literaturi je opisanih več okvar encimov. Nekatero od primarnih okvar med drugim vključujejo:

- pomanjkanje sterol 27-hidroksilaze (ki se kaže kot CTX);
- pomanjkanje AMACR;
- pomanjkanje CYP7A1.

Zdravljenje z eksogeno holno kislino je namenjeno zamenjavi fiziološke žolčne kisline pri primerih prirojenih okvar sinteze žolčnih kislin. Holna kislina je ena od primarnih žolčnih kislin pri človeku, od katere so odvisne esencialne fiziološke funkcije. Namen nadomeščanja pomanjkanja holne kisline je ponovno vzpostaviti glavne funkcije te žolčne kisline, ki vključujejo prenos lipidov v obliki mešanih micelov, aktivacijo kolipaze in presnovo ter absorpcijo maščob, absorpcijo v maščobi topnih vitaminov in indukcijo žolčnega pretoka, kar preprečuje holestazo.

Farmakodinamično delovanje holne kisline poteka tako, da povratno zavira sintezo toksičnih parcialnih biosintetičnih produktov žolčnih kislin, ki jih povzročajo blokade v poti sinteze normalnih žolčnih kislin. Holna kislina zmanjša biosintezo žolčnih kislin prek aktivacije farnezoidnega receptorja X, ki povzroča represijo transkripcije holesterol 7 α -hidroksilaze (encima, ki omejuje hitrost sinteze žolčnih kislin), ki jo kodira gen CYP7A1. Pri vseh pomanjkanjih primarnih žolčnih kislin, ki so posledica encimskih okvar v poti biosinteze, odsotnost primarnih žolčnih kislin povzroča holestazo in neuravnovešeno kopičenje prekursorjev toksičnih žolčnih kislin. Utemeljitev zdravljenja s holno kislino je izboljšanje žolčnega pretoka in absorpcije maščob ter ponovna vzpostavitev fiziološkega povratnega zaviranja sinteze žolčnih kislin, kar zmanjša tvorbo prekursorjev toksičnih žolčnih kislin.

Klinična učinkovitost in varnost

Med letoma 1992 in 2009 so izvedli študijo CAC-91-10-10 (Preučevanje patogeneze jetrne bolezni pri bolnikih s prirojenimi okvarami presnove žolčnih kislin – *Investigation in the pathogenesis of liver disease in patients with inborn errors of bile acid metabolism*), s katero so ocenili terapevtsko učinkovitost in varnost holne kisline pri zdravljenju bolnikov z ugotovljenimi prirojenimi okvarami presnove žolčnih kislin. Študija je imela odprt, nerandomiziran načrt z eno skupino. V klinični študiji je sodelovalo skupno 85 bolnikov. Od teh 85 bolnikov jih je imelo 52 motnje v sintezi primarnih žolčnih kislin, vključno z naslednjimi tremi posamičnimi encimimi:

- pomanjkanje sterol 27-hidroksilaze (ki se kaže kot CTX) (n = 5);
- pomanjkanje AMACR (n = 1);
- pomanjkanje CYP7A1 (n = 1).

Zdravljenje s holno kislino je prejelo skupno 79 bolnikov, od katerih jih je 49 imelo okvaro primarnih encimov.

Študija CAC-002-01 (odprta, enocentrična, nerandomizirana nadaljevalna študija kapsul holne kisline pri bolnikih s prirojenimi okvarami sinteze žolčnih kislin – *an open-label, single-centre, nonrandomized continuation study of cholic acid capsules in subjects with inborn errors of bile acid synthesis*) je bila nadaljevanje študije CAC-91-10-10 in se je začela 1. januarja 2010. Študija je bila zaključena 31. julija 2016. Imela je odprt, nerandomiziran načrt z eno skupino in je vključila primerne bolnike, ki so predhodno prejeli holno kislino v študijah CAC-91-10-10 in CAC-001-01, in bolnike z novo postavljeno diagnozo. Ocenjevali so terapevtsko učinkovitost in varnost zdravljenja s holno kislino pri bolnikih s prirojenimi okvarami presnove žolčnih kislin. V klinični študiji je sodelovalo skupno 53 bolnikov, ki so prejeli vsaj en odmerek holne kisline; 22 (42 %) je bilo predhodno nezdravljenih, tj. med študijo CAC-002-01 so prejeli svoj prvi odmerek holne kisline. Od teh 53 zdravljenih bolnikov jih je imelo 41 (77 %) motnje v sintezi primarnih žolčnih kislin, vključno s pomanjkanjem sterol 27-hidroksilaze (ki se kaže kot CTX) (n = 8) in pomanjkanje AMACR (n = 1).

V vseh študijah so uporabili odmerek od 10 do 15 mg/kg/dan.

Učinkovitost so dokazali na dva načina:

- (a) zdravljenje s holno kislino izboljša jetrno funkcijo, kar so pokazali z izboljšanimi vrednostmi pri preiskavah jetrne funkcije,
- (b) podatki masne spektrometrije bombardiranja s hitrimi atomi FAB-MS (Fast Atom Bombardment-Mass Spectrometry) so pokazali učinkovitost, saj je zdravljenje s holno kislino povzročilo zaviranje nenormalnih žolčnih kislin v urinu, na podlagi katerih je bila postavljena prvotna diagnoza.

Od vseh bolnikov, zdravljenih v študiji CAC-91-10-10, jih je imelo 49 okvaro posamičnega encima. Pri tem nizu bolnikov jih je bila približno četrtnina v času diagnoze mlajših od šest mesecev ali starih šest mesecev, približno tretjina pa od sedem do 36 mesecev. Bolniki v tej podskupini so bili povprečno stari tri leta, pri čemer je bila najmanjša starost 0 let, največja pa 14 let.

V študiji CAC-002-01 je bila povprečna starost bolnikov 9,0 leta z razponom od 0,1 do 35,6 let. Prizadeti bolniki imajo pogosto pomembne sočasne bolezni, vključno z okvaro živčevja, ki jih ni mogoče zdraviti z obravnavo učinkov okvare žolčnih kislin.

Od 49 bolnikov z okvaro posamičnega encima, zdravljenih v študiji CAC-91-10-10 in vključenih v analizo varnosti, jih je 42 imelo vsaj eno oceno žolčnih kislin v urinu, preiskav jetrnega delovanja ter telesne višine in mase pred zdravljenjem in eno oceno po njem. Teh 42 bolnikov so vključili v primarno analizo učinkovitosti.

Od 52 bolnikov, opisanih zgoraj, vključenih v študijo CAC-91-10-10 v 17-letnem obdobju študije, jih je šest umrlo, trije niso imeli nobenih dokazov zdravljenja, štirje so prekinili študijo, deset jih ni opravilo sledenja, pri enem pa je bilo pridobivanje podatkov neuspešno.

Od 41 bolnikov, opisanih zgoraj, zdravljenih v študiji CAC-002-01, je 13 bolnikov zdravljenje prekinilo: 8 zaradi neželenega učinka, 1 zaradi pomanjkanja/izgube učinkovitosti, pri 1 je bilo pridobivanje podatkov neuspešno, 3 pa so preklicali svoje soglasje.

V študiji CAC-91-10-10 je analiza učinkovitosti pokazala, da je zdravljenje s holno kislino pomembno izboljšalo (tj. zmanjšalo), izločanje žolčne kisline v urinu pri bolnikih z okvarami posamičnih encimov. Splošno izboljšanje ravni atipičnih žolčnih kislin v urinu so prav tako opazili pri skupinah s posameznimi okvarami. Pri bolnikih s CTX (N = 3) so bile žolčne kisline v urinu na izhodišču normalne za 1 bolnika in zvišane za 2 bolnika, zvišane za vse bolnike v analizi najslabših vrednosti po zdravljenju in normalne v oceni najboljših vrednosti po izhodišču za vse 3 bolnike. Transaminaze v serumu so bile pod vrednostjo ULN za 1 bolnika in zvišane (≥ 2 -kratna vrednost ULN) za 2 bolnika ob izhodišču, zvišane za 2 bolnika v analizi najslabših vrednosti po izhodišču, a pod vrednostjo ULN za vse 3 bolnike v analizi najboljših vrednosti po zdravljenju.

Analiza učinkovitosti je prav tako pokazala, da je zdravljenje s holno kislino pomembno izboljšalo vrednosti ALT in AST pri bolnikih, stratificiranih glede na okvare posamičnega encima. V primerjavi s prvotnimi diagnozami so izboljšanje vrednosti ALT in AST ugotovili pri skupinah s posameznimi okvarami.

V študiji CAC-002-01 za bolnike na splošno z okvaro enega encima, se vrednosti žolčnih kislin v urinu in transaminaz v serumu niso značilno spremenile od izhodišča v primerjavi z najslabšimi vrednostmi po izhodišču. Statistično značilne spremembe žolčnih kislin v urinu so opazili v analizi primerjave izhodiščnih vrednosti in najboljših vrednosti po izhodišču, z znatnim zmanjšanjem izrazitih, značilnih in blagih nenormalnosti, ter povečanjem normalnih spektrov. Statistično značilna izboljšanja transaminaz v serumu so opazili tudi v analizi primerjave izhodiščnih vrednosti z najboljšimi vrednosti po izhodišču. Rezultati za telesno višino in maso so se podobno izboljšali. Povprečne vrednosti celokupnega bilirubina so pri analizi primerjave izhodiščnih vrednosti in najslabših vrednosti po izhodišču ostale stabilne in so se zmanjšale v analizi primerjave vrednosti ob izhodišču z najboljšo vrednostjo po izhodišču.

V podskupini bolnikov s CTX (n = 8) so 3 prešli s CAC-91-10-10 in so se na začetku študije zdravili s holno kislino. Preostalih 5 bolnikov je bilo predhodno nezdravljenih. Žolčne kisline v urinu so bile v oceni vrednosti ob izhodišču in najslabših vrednosti po izhodišču za vse bolnike normalne (100 %), za večino bolnikov (88 %) pa so bile normalne v oceni najboljših vrednosti po izhodišču; 1 bolnik (12 %) je imel blago zvišanje žolčnih kislin v urinu v oceni najboljših vrednosti po izhodišču. Transaminaze v serumu so bile pod vrednostjo ULN za večino bolnikov (71–100 %) ob izhodišču in za večino bolnikov (86 %) v oceni najslabše vrednosti po izhodišču ter za vse bolnike (100 %) v oceni najboljših vrednosti po izhodišču.

Pediatrična populacija

Klinične izkušnje, o katerih so poročali, izhajajo iz populacije bolnikov z motnjami sinteze primarnih žolčnih kislin, ki vključuje predvsem dojenčke, stare en mesec ali več, otroke in mladostnike.

Druge informacije

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni in iz etičnih razlogov ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Razporeditev in farmakološki učinki žolčnih kislin, kot je holna kislina, so večinoma omejeni na enterohepatični obtok, ki vključuje črevo, portalno veno, jetra in žolčevod.

Peroralna holna kislina se absorbira s pasivno difuzijo po celi dolžini prebavil. Ko se eksogena holna kislina absorbira, vstopi v telesno zalogo žolčnih kislin in opravi več ciklov v enterohepatičnem obtoku. Holna kislina s portalno krvjo, v kateri se zmerno veže na albumin, potuje do jeter. V jetrih se holna kislina iz portalne krvi izloči z več mehanizmi, vključno s pasivno difuzijo in prenašalci. Holna kislina se v jetrih amidira v za vrsto specifičnih deležih (z glicinom in/ali taurinom) v bolj hidrofilno, konjugirano obliko. Konjugirana holna kislina se izloči v žolč in preide v tanko črevo, kjer skupaj z drugimi sestavinami žolča opravi svojo prvotno prebavno funkcijo. Konjugirana holna kislina se prek prenašalcev absorbira v ileumu, potuje nazaj v jetra in vstopi v še en cikel enteropatičnega obtoka.

Konjugirana holna kislina, ki se ne absorbira v ileumu, bo potovala v debelo črevo, kjer je lahko izpostavljena bakterijski presnovi, predvsem dekonjugaciji in 7-dehidroksilaciji. Dekonjugirana holna kislina in deoksiholna kislina, produkt 7-dehidroksilacije, se pasivno absorbirata v debelo črevo in s portalno krvjo potujeta nazaj v jetra, kjer bo prišlo do ponovne konjugacije. Tako se ohrani večina zaloge žolčnih kislin, ki bodo med hranjenjem opravile več ciklov. Neabsorbirana holna kislina se bo izločila nespremenjena z blatom ali po dehidroksilaciji z bakterijsko presnovo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Opravili niso nobenih uradnih predkliničnih varnostnih študij, vendar podatki v literaturi na podlagi študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Obstaja majhno število študij, ki so pokazale, da so živali holno kislino, ki se je dajala peroralno do 26 tednov v odmerkih, pomembno večjih od terapevtskega odmerka, dobro prenašale brez smrti, brez učinkov na telesno maso ali uživanje hrane ter brez dokazov pomembnih makro- ali mikroskopskih ugotovitev v jetrih. V študijah z večkratnimi odmerki so pogosti učinki holne kisline vključevali zmanjšano telesno maso, diarejo in jetrno okvaro s povišanimi ravnmi transaminaz, čeprav menijo, da so ti povezani s farmakološkimi učinki presnove žolčnih kislin. V študijah z večkratnimi odmerki, pri katerih se je holna kislina dajala sočasno s holesterolom, so poročali o povečani masi jeter in žolčnih kamnih.

Pri podganah so po 30 dneh uporabe holne kisline v odmerkih, približno 4-krat večjih od terapevtskega, ugotovili rahlo povišan krvni tlak s povečanimi vazokonstriktornimi odzivi na noradrenalin, skupaj z znižanimi ravnmi aldosterona in povišanimi ravnmi kortikosterona, vendar niso opazili nobenih neželenih kliničnih znakov.

Holna kislina ni mutagena, vendar so pokazali, da sočasna uporaba holne kisline z znanimi kancerogeni poveča tvorbo tumorjev v primerjavi z uporabo samega kancerogena. S tem so ugotovili, da je holna kislina promotor tumorjev, in menijo, da se to zgodi zaradi hiperproliferacije kolorektalne epitelija ob prisotnosti sekundarnih žolčnih kislin.

Uporaba enkratnega intravenskega odmerka holne kisline pri ovcah v pozni brejosti je pokazala sistemsko izpostavljenost ploda holni kislini, pri čemer ni bilo učinkov na mater ali plode, razen povečanja pojavnosti prezgodnjih skotitev. Pomembnost podatkov o živalih glede varnosti zdravljenja s holno kislino je negotova zaradi znane velike variabilnosti homeostaze žolčnih kislin med živalmi. Alkoholi žolčnih kislin in žolčne kisline se strukturno izjemno razlikujejo med različnimi vrstami.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

silicizirana mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat

Ovojnica 50-miligramske kapsule

želatina
titanov dioksid (E 171)
rdeči železov oksid (E 172)

Tiskarsko črnilo

šelak (E904)
propilenglikol (E1520)
koncentrirana raztopina amonijaka (E527)
kalijev hidroksid (E525)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po odprtju plastenke je treba zdravilo uporabiti v 3 mesecih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Bela 185-mililitrska plastenka iz HDPE, indukcijsko zatesnjena z 38-milimetrsko belo, za otroke varno zaporko, ki vključuje navojno zaporko iz HDPE in indukcijski tesnilni vložek (karton, vosek in aluminijasta folija).

Velikost pakiranja: 90 kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Uporaba pri pediatrični populaciji

Za dojenčke in otroke, ki ne morejo pogoltniti kapsul, se lahko kapsule previdno odprejo in vsebina doda hrani. Pri majhnih dojenčkih se lahko vsebina zmeša z otroško formulo, iztisnjenim materinim mlekom ali sadno kašico, pri dojenčkih in otrocih, mlajših od šest let, pa z mehko hrano, kot je krompirjev pire ali jabolčna čežana. Mešanico je treba uporabiti takoj po pripravi. Vsebina kapsule je zasnovana tako, da ob mešanju prikrije neprijeten okus, ki je posledica odprtja kapsule, vendar podatki o združljivosti ali okusnosti niso na voljo. Vsebina kapsule bo v mleku ali hrani ohranila obliko zrnca.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/895/001

9. DATUM PRVE PRIDOBITVE

20. november 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

<{DD. mesec LLLL}>

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

▼ 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

Kolbam 250 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 250 mg holne kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula

250-miligramska kapsula: kapsula velikosti številka 0 z belim pokrovčkom (s črno odtisnjeno oznako "ASK001") in telesom (s črno odtisnjeno oznako "250 mg"). Kapsule vsebujejo bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kolbam je indicirano za zdravljenje prirojenih napak v sintezi primarnih žolčnih kislin, do katerih pride zaradi pomanjkanja sterol 27-hidroksilaze (ki se kaže kot cerebrotendinozna ksantomatoza, CTX), pomanjkanja 2- (ali α -) metilacil-CoA racemaze (AMACR) ali pomanjkanja holesterol 7 α -hidroksilaze (CYP7A1), pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih, starih od enega meseca do 18 let, ter pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in spremljati zdravnik ali pediater z izkušnjami z obvladovanjem določenih oblik pomanjkanj.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek holne kisline pri zdravljenju prirojenih napak v sintezi primarnih žolčnih kislin je 10–15 mg/kg na dan, v enkratnem dnevnem odmerku ali v razdeljenih odmerkih, kar velja za odrasle in pediatrične bolnike. Potem je treba odmerek titrirati do želenega učinka, vendar ne sme preseči največjega odmerka 15 mg/kg/dan.

Kadar izračunani odmerek ni večkratnik števila 50, je treba izbrati najbližji odmerek pod največjim odmerkom 15 mg/kg/dan, če je to zadostno za zaviranje žolčnih kislin v urinu. Če ni, je treba izbrati naslednji večji odmerek.

V prvem letu je treba bolnike spremljati vsake tri mesece, v naslednjih treh letih vsakih šest mesecev, potem pa enkrat na leto. V primeru perzistentnega neodzivanja na monoterapijo s holno kislino je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja; glejte poglavje 4.4.

Med uvajanjem zdravljenja in prilagajanjem odmerka je treba intenzivno spremljati ravni žolčnih kislin v serumu in urinu z ustreznimi analitičnimi metodami. Določiti je treba koncentracije nenormalnih sintetiziranih presnovkov žolčnih kislin. Izbrati je treba najmanjši odmerek holne kisline, ki učinkovito zmanjša presnovke žolčnih kislin čim bližje vrednosti nič.

Bolnike, ki so se predhodno zdravili z drugimi žolčnimi kislinami ali drugimi pripravki holne kisline, je treba med uvajanjem zdravljenja z zdravilom Kolbam skrbno spremljati na enak način. Odmerek je treba ustrezno prilagoditi, kakor je opisano zgoraj.

Spremljati je treba tudi jetrne parametre. Sočasno zvišanje serumskih vrednosti gama-glutamyltransferaze (GGT), alanin-aminotransferaze (ALT) in/ali serumskih vrednosti žolčnih kislin nad normalne ravni lahko kaže na preveliko odmerjanje. Opazili so prehodno povečanje vrednosti transaminaz med uvajanjem zdravljenja s holno kislino, kar pa ne pomeni, da je treba zmanjšati odmerek, če ravni GGT niso zvišane in če ravni žolčnih kislin v serumu padajo oziroma so v normalnem razponu.

Po obdobju uvajanja je treba vsaj enkrat na leto določiti žolčne kisline v serumu in urinu (z ustreznimi analitičnimi metodami) in jetrne parametre ter ustrezno prilagoditi odmerek. Dodatne ali pogostejše preiskave je treba opraviti za spremljanje zdravljenja v obdobju hitre rasti, sočasne bolezni ali nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z družinsko hipertrigliceridemijo

Pri bolnikih z novo diagnozo ali družinsko hipertrigliceridemijo v družinski anamnezi je pričakovana slaba absorpcija holne kisline iz črevesja. Pri bolnikih z družinsko hipertrigliceridemijo je treba določiti odmerek holne kisline in ga po potrebi prilagoditi; morda bo za zaviranje žolčnih kislin v urinu potreben povečan odmerek (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti holne kisline niso ugotovili pri novorojenčkih, mlajših od enega meseca. Podatki niso na voljo.

Starejši bolniki (> 65 let)

Varnosti in učinkovitosti holne kisline pri starejših bolnikih niso ugotovili. Podatkov ni na voljo.

Ledvična okvara

Podatki o bolnikih z ledvično okvaro niso na voljo. Vendar je treba te bolnike skrbno spremljati, odmerek holne kisline pa titrirati individualno.

Jetrna okvara

Ob postavitvi diagnoze ima večina bolnikov s prirojenimi okvarami presnove žolčnih kislin tudi jetrno okvaro različnih stopenj; pri večini bolnikov se jetrna okvara omili ali izgine z zdravljenjem. Odmerek holne kisline je treba prilagajati individualno.

Pri bolnikih s prirojenimi okvarami presnove žolčnih kislin in jetrno okvaro, nepovezano s primarno boleznijo, ni na voljo nobenih podatkov o zdravljenju s holno kislino. Ker ni kliničnih izkušenj s temi bolniki, ni mogoče priporočiti prilagoditve odmerka. Bolnike z jetrno okvaro, nepovezano s primarno boleznijo, ki se zdravijo s holno kislino, je treba pozorno spremljati.

Način uporabe

Priporočeno je, da se holna kislina jemlje s hrano (glejte poglavje 4.5) ob približno istem času vsak dan, zjutraj in/ali zvečer. Kapsule je treba pogoltniti cele z vodo.

Za dojenčke in otroke, ki ne morejo pogoltniti kapsul, se lahko kapsule odprejo in vsebina doda otroški formuli ali soku. Za dodatne informacije glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Sočasna uporaba fenobarbitala (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje s holno kislino je treba prekiniti, če se nenormalna hepatocelularna funkcija, ki se izmeri s protrombinskim časom, ne izboljša v treh mesecih po uvedbi zdravljenja s holno kislino. Opazno mora biti sočasno zmanjšanje skupnih žolčnih kislin v urinu.

Zdravljenje je treba prekiniti prej, če obstajajo jasni pokazatelji hude odpovedi jeter.

Družinska hipertrigliceridemija

Bolniki z novo diagnozo ali družinsko hipertrigliceridemijo v družinski anamnezi imajo lahko slabo absorpcijo holne kisline iz črevesja. Pri bolnikih z družinsko hipertrigliceridemijo je treba določiti odmerek holne kisline in ga po potrebi prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja med holno kislino in sočasnimi zdravili ali hrano niso izvedli.

Pokazali so, da fenobarbital poveča velikost zaloge in spremeno holne kisline, zato ima antagonistični učinek na želeno delovanje holne kisline pri bolnikih. Uporaba fenobarbitala pri bolnikih, zdravljenih s holno kislino, je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Medsebojno delovanje zdravil s holno kislino je večinoma povezano z zdravili, ki lahko ovirajo enterohepatično cirkulacijo žolčnih kislin, kot so vezalci želodčnih kislin holestiramin, holestipol ali holesevelam. Pokazali so, da antacidi na podlagi aluminija *in vitro* adsorbirajo žolčne kisline, zato se lahko pričakuje, da bodo znižali ravni holne kisline enako kot vezalci žolčnih kislin. Če je uporaba priprava, ki vsebuje te učinkovine, nujna, ga je treba uporabiti vsaj pet ur pred zaužitjem holne kisline ali po njem.

Ciklosporin spremeni farmakokinetiko holne kisline z zaviranjem jetrnega privzema in hepatobiliarnega izločanja žolčnih kislin ter tudi s farmakodinamiko z zaviranjem holesterol-7 α -hidroksilaze. Sočasnemu jemanju se je treba izogniti. Če je uporaba ciklosporina nujna, je treba pozorno spremljati ravni žolčnih kislin v serumu in urinu ter ustrezno prilagoditi odmerek holne kisline.

Estrogeni, peroralna kontracepcijska sredstva in klofibrat (ter morda druge učinkovine za zniževanje ravni lipidov) povečajo jetrno izločanje holesterola in spodbujajo tvorbo holesterolskih žolčnih kamnov, kar lahko nevtralizira učinkovitost holne kisline. Katera koli zdravila, ki povzročajo holestazo zaradi zaviranja prenašalcev, lahko ob sočasni uporabi zmanjšajo učinkovitost zdravljenja s holno kislino. V teh primerih je treba skrbno spremljati ravni holne kisline v serumu/žolču in ustrezno prilagoditi odmerek.

Učinka hrane na biološko uporabnost holne kisline niso proučili. Obstaja teoretična možnost, da lahko jemanje s hrano poveča biološko uporabnost holne kisline in izboljša prenašanje zdravila. Priporočeno je, da se holna kislina jemlje s hrano (glejte poglavje 4.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnostni podatki o uporabi holne kisline pri nosečnicah so omejeni. Pri ženskah, ki so jemale holno kislino, so poročali o nosečnostih z normalnim izidom.

Omejeni podatki iz študij na živalih niso pokazali neposrednega vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Holna kislina se lahko uporabi med nosečnostjo, če zdravnik meni, da so koristi za bolnico večje od morebitnega tveganja.

Dojenje

Ni dovolj podatkov o izločanju holne kisline in njenih presnovkov v materino mleko. Razpoložljivi podatki pri živalih so pokazali izločanje holne kisline v mleko (glejte poglavje 5.3). Pri terapevtskih odmerkih ni pričakovati učinkov na dojenega novorojenčka, saj je sistemska izpostavljenost matere holni kislini zanemarljiva (glejte poglavje 5.2). Holna kislina se lahko uporabi med dojenjem, če zdravnik meni, da so koristi za bolnico večje od morebitnega tveganja.

Plodnost

Podatkov o učinkih holne kisline na plodnost ni. Pri terapevtskih odmerkih se ne pričakujejo učinki na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Holna skupina nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Resnost neželenih učinkov pri bolnikih (odraslih in otrocih), ki prejemajo holno kislino, je navadno blaga do zmerna; glavni opaženi neželeni učinki so navedeni v spodnji preglednici. Neželeni učinki so bili prehodni in navadno niso ovirali zdravljenja.

Preglednica z neželenimi učinki

Glede na podatke iz kliničnih preskušanj je resnost neželenih učinkov pri bolnikih (odraslih in otrocih), ki prejemajo holno kislino, navadno blaga do zmerna, navedeni pa so v spodnji tabeli. Neželeni učinki so razvrščeni glede na organski sistem in naslednjo pogostnost: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V spodnji preglednici so navedeni tudi neželeni učinki z neznanom pogostostjo, o katerih so poročali v literaturi.

Organski sistem po MedDRA	Priporočeni izraz	Pogostnost
<i>Bolezni živčevja</i>	blaga periferna nevropatija	pogosti
<i>Bolezni prebavil</i>	diareja blaga navzea blag refluks zmerna diareja refluksni ezofagitis	pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	zlatenica povišane ravni transaminaz v serumu žolčni kamni	pogosti neznana neznana
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	kožne lezije pruritus	pogosti neznana
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	splošno slabo počutje	pogosti

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželena učinka, o katerih so poročali v literaturi, sta pruritus in povišana raven transaminaz v serumu pri enem ali dveh otrocih, zdravljenih z velikimi odmerki holne kisline, vendar sta ta neželena učinka izzvenela z zmanjšanjem odmerka. Znano je, da se pri čezmernem odmerjanju holne kisline pojavi tudi diareja.

O žolčnih kamnih so poročali po dolgotrajnem zdravljenju.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih 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

Poročali so o epizodah simptomatskega prevelikega odmerjanja (ali režimu čezmernega odmerjanja), vključno z nenamernim prevelikim odmerjanjem. Klinični znaki so bili omejeni na pruritus in diarejo. Laboratorijske preiskave so pokazale povečane serumske vrednosti gama-glutamilttransferaze (GGT), transaminaz in koncentracij žolčnih kislin v serumu. Po zmanjšanju odmerka so klinični znaki izginili, laboratorijski parametri pa so se popravili.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati in simptomatsko zdraviti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezen žolča in jeter, žolčne kisline, oznaka ATC: A05AA03

Mehanizem delovanja

Po uporabi holne kisline pride do zmanjšanja sinteze žolčnih kislin in velikega zmanjšanja ali popolnega izginotja nenormalnih žolčnih kislin. Sočasno z izginotjem netipičnih presnovkov žolčnih kislin pride do doslednega znižanja in normalizacije ravni jetrnih encimov v serumu. Zdravljenje s peroralno holno kislino pri terapevtskih odmerkih spodbuja pretok in izločanje žolča, zavira tvorbo ter kopičenje hepatotoksičnih in holestatskih prekurzorjev žolčnih kislin in omogoča absorpcijo maščob brez toksičnih neželenih učinkov.

Farmakodinamični učinki

Prirojene okvare sinteze primarnih žolčnih kislin vključujejo kongenitalne okvare primarnih encimov, odgovornih za katalizacijo ključnih reakcij pri sintezi holne in henodeoksiholne kisline. V literaturi je opisanih več okvar encimov. Nekatero od primarnih okvar med drugim vključujejo:

- pomanjkanje sterol 27-hidroksilaze (ki se kaže kot CTX);
- pomanjkanje AMACR;
- pomanjkanje CYP7A1.

Zdravljenje z eksogeno holno kislino je namenjeno zamenjavi fiziološke žolčne kisline pri primerih prirojenih okvar sinteze žolčnih kislin. Holna kislina je ena od primarnih žolčnih kislin pri človeku, od katere so odvisne esencialne fiziološke funkcije. Namen nadomeščanja pomanjkanja holne kisline je ponovno vzpostaviti glavne funkcije te žolčne kisline, ki vključujejo prenos lipidov v obliki mešanih micelov, aktivacijo kolipaze in presnovo ter absorpcijo maščob, absorpcijo v maščobi topnih vitaminov in indukcijo žolčnega pretoka, kar preprečuje holestazo.

Farmakodinamično delovanje holne kisline poteka tako, da povratno zavira sintezo toksičnih parcialnih biosintetičnih produktov žolčnih kislin, ki jih povzročajo blokade v poti sinteze normalnih žolčnih kislin. Holna kislina zmanjša biosintezo žolčnih kislin prek aktivacije farnezoidnega receptorja X, ki povzroča represijo transkripcije holesterol 7 α -hidroksilaze (encima, ki omejuje hitrost sinteze žolčnih kislin), ki jo kodira gen CYP7A1. Pri vseh pomanjkanjih primarnih žolčnih kislin, ki so posledica encimskih okvar v poti biosinteze, odsotnost primarnih žolčnih kislin povzroča holestazo in neuravnovešeno kopičenje prekursorjev toksičnih žolčnih kislin. Utemeljitev zdravljenja s holno kislino je izboljšanje žolčnega pretoka in absorpcije maščob ter ponovna vzpostavitev fiziološkega povratnega zaviranja sinteze žolčnih kislin, kar zmanjša tvorbo prekursorjev toksičnih žolčnih kislin.

Klinična učinkovitost in varnost

Med letoma 1992 in 2009 so izvedli študijo CAC-91-10-10 (Preučevanje patogeneze jetrne bolezni pri bolnikih s prirojenimi okvarami presnove žolčnih kislin – *Investigation in the pathogenesis of liver disease in patients with inborn errors of bile acid metabolism*), s katero so ocenili terapevtsko učinkovitost in varnost holne kisline pri zdravljenju bolnikov z ugotovljenimi prirojenimi okvarami presnove žolčnih kislin. Študija je imela odprt, nerandomiziran načrt z eno skupino. V klinični študiji je sodelovalo skupno 85 bolnikov. Od teh 85 bolnikov jih je imelo 52 motnje v sintezi primarnih žolčnih kislin, vključno z naslednjimi tremi posamičnimi encimimi:

- pomanjkanje sterol 27-hidroksilaze (ki se kaže kot CTX) (n = 5);
- pomanjkanje AMACR (n = 1);
- pomanjkanje CYP7A1 (n = 1).

Zdravljenje s holno kislino je prejelo skupno 79 bolnikov, od katerih jih je 49 imelo okvaro primarnih encimov.

Študija CAC-002-01 (odprta, enocentrična, nerandomizirana nadaljevalna študija kapsul holne kisline pri bolnikih s prirojenimi okvarami sinteze žolčnih kislin – *an open-label, single-centre, nonrandomized continuation study of cholic acid capsules in subjects with inborn errors of bile acid synthesis*) je bila nadaljevanje študije CAC-91-10-10 in se je začela 1. januarja 2010. Študija je bila zaključena 31. julija 2016. Imela je odprt, nerandomiziran načrt z eno skupino in je vključila primerne bolnike, ki so predhodno prejeli holno kislino v študijah CAC-91-10-10 in CAC-001-01, in bolnike z novo postavljeno diagnozo. Ocenjevali so terapevtsko učinkovitost in varnost zdravljenja s holno kislino pri bolnikih s prirojenimi okvarami presnove žolčnih kislin. V klinični študiji je sodelovalo skupno 53 bolnikov, ki so prejeli vsaj en odmerek holne kisline; 22 (42 %) je bilo predhodno nezdravljenih, tj. med študijo CAC-002-01 so prejeli svoj prvi odmerek holne kisline. Od teh 53 zdravljenih bolnikov jih je imelo 41 (77 %) motnje v sintezi primarnih žolčnih kislin, vključno s pomanjkanjem sterol 27-hidroksilaze (ki se kaže kot CTX) (n = 8) in pomanjkanje AMACR (n = 1).

V vseh študijah so uporabili odmerek od 10 do 15 mg/kg/dan.

Učinkovitost so dokazali na dva načina:

- (a) zdravljenje s holno kislino izboljša jetrno funkcijo, kar so pokazali z izboljšanimi vrednostmi pri preiskavah jetrne funkcije,
- (b) podatki masne spektrometrije bombardiranja s hitrimi atomi FAB-MS (Fast Atom Bombardment-Mass Spectrometry) so pokazali učinkovitost, saj je zdravljenje s holno kislino povzročilo zaviranje nenormalnih žolčnih kislin v urinu, na podlagi katerih je bila postavljena prvotna diagnoza.

Od vseh bolnikov, zdravljenih v študiji CAC-91-10-10, jih je imelo 49 okvaro posamičnega encima. Pri tem nizu bolnikov jih je bila približno četrtnina v času diagnoze mlajših od šest mesecev ali starih šest mesecev, približno tretjina pa od sedem do 36 mesecev. Bolniki v tej podskupini so bili povprečno stari tri leta, pri čemer je bila najmanjša starost 0 let, največja pa 14 let.

V študiji CAC-002-01 je bila povprečna starost bolnikov 9,0 leta z razponom od 0,1 do 35,6 let. Prizadeti bolniki imajo pogosto pomembne sočasne bolezni, vključno z okvaro živčevja, ki jih ni mogoče zdraviti z obravnavo učinkov okvare žolčnih kislin.

Od 49 bolnikov z okvaro posamičnega encima, zdravljenih v študiji CAC-91-10-10 in vključenih v analizo varnosti, jih je 42 imelo vsaj eno oceno žolčnih kislin v urinu, preiskav jetrnega delovanja ter telesne višine in mase pred zdravljenjem in eno oceno po njem. Teh 42 bolnikov so vključili v primarno analizo učinkovitosti.

Od 52 bolnikov, opisanih zgoraj, vključenih v študijo CAC-91-10-10 v 17-letnem obdobju študije, jih je šest umrlo, trije niso imeli nobenih dokazov zdravljenja, štirje so prekinili študijo, deset jih ni opravilo sledenja, pri enem pa je bilo pridobivanje podatkov neuspešno.

Od 41 bolnikov, opisanih zgoraj, zdravljenih v študiji CAC-002-01, je 13 bolnikov zdravljenje prekinilo: 8 zaradi neželenega učinka, 1 zaradi pomanjkanja/izgube učinkovitosti, pri 1 je bilo pridobivanje podatkov neuspešno, 3 pa so preklicali svoje soglasje.

V študiji CAC-91-10-10 je analiza učinkovitosti pokazala, da je zdravljenje s holno kislino pomembno izboljšalo, tj. zmanjšalo, izločanje žolčne kisline v urinu pri bolnikih z okvarami posamičnih encimov. Splošno izboljšanje ravni atipičnih žolčnih kislin v urinu so prav tako opazili pri skupinah s posameznimi okvarami. Pri bolnikih s CTX (N = 3) so bile žolčne kisline v urinu na izhodišču normalne za 1 bolnika in zvišane za 2 bolnika, zvišane za vse bolnike v analizi najslabših vrednosti po zdravljenju in normalne v oceni najboljših vrednosti po izhodišču za vse 3 bolnike. Transaminaze v serumu so bile pod vrednostjo ULN za 1 bolnika in zvišane (≥ 2 -kratna vrednost ULN) za 2 bolnika ob izhodišču, zvišane za 2 bolnika v analizi najslabših vrednosti po izhodišču, a pod vrednostjo ULN za vse 3 bolnike v analizi najboljših vrednosti po zdravljenju.

Analiza učinkovitosti je prav tako pokazala, da je zdravljenje s holno kislino pomembno izboljšalo vrednosti ALT in AST pri bolnikih, stratificiranih glede na okvare posamičnega encima. V primerjavi s prvotnimi diagnozami so izboljšanje vrednosti ALT in AST ugotovili pri skupinah s posameznimi okvarami.

V študiji CAC-002-01 za bolnike na splošno z okvaro enega encima, se vrednosti žolčnih kislin v urinu in transaminaz v serumu niso značilno spremenile od izhodišča v primerjavi z najslabšimi vrednostmi po izhodišču. Statistično značilne spremembe žolčnih kislin v urinu so opazili v analizi primerjave izhodiščnih vrednosti in najboljših vrednosti po izhodišču, z znatnim zmanjšanjem izrazitih, značilnih in blagih nenormalnosti, ter povečanjem normalnih spektrov. Statistično značilna izboljšanja transaminaz v serumu so opazili tudi v analizi primerjave izhodiščnih vrednosti z najboljšimi vrednosti po izhodišču. Rezultati za telesno višino in maso so se podobno izboljšali. Povprečne vrednosti celokupnega bilirubina so pri analizi primerjave izhodiščnih vrednosti in najslabših vrednosti po izhodišču ostale stabilne in so se zmanjšale v analizi primerjave vrednosti ob izhodišču z najboljšo vrednostjo po izhodišču.

V podskupini bolnikov s CTX (n = 8) so 3 prešli s CAC-91-10-10 in so se na začetku študije zdravili s holno kislino. Preostalih 5 bolnikov je bilo predhodno nezdravljenih. Žolčne kisline v urinu so bile v oceni vrednosti ob izhodišču in najslabših vrednosti po izhodišču za vse bolnike normalne (100 %), za večino bolnikov (88 %) pa so bile normalne v oceni najboljših vrednosti po izhodišču; 1 bolnik (12 %) je imel blago zvišanje žolčnih kislin v urinu v oceni najboljših vrednosti po izhodišču. Transaminaze v serumu so bile pod vrednostjo ULN za večino bolnikov (71–100 %) ob izhodišču in za večino bolnikov (86 %) v oceni najslabše vrednosti po izhodišču ter za vse bolnike (100 %) v oceni najboljših vrednosti po izhodišču.

Pediatrična populacija

Klinične izkušnje, o katerih so poročali, izhajajo iz populacije bolnikov z motnjami sinteze primarnih žolčnih kislin, ki vključuje predvsem dojenčke, stare en mesec ali več, otroke in mladostnike.

Druge informacije

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni in iz etičnih razlogov ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Razporeditev in farmakološki učinki žolčnih kislin, kot je holna kislina, so večinoma omejeni na enterohepatični obtok, ki vključuje črevo, portalno veno, jetra in žolčevod.

Peroralna holna kislina se absorbira s pasivno difuzijo po celi dolžini prebavil. Ko se eksogena holna kislina absorbira, vstopi v telesno zalogo žolčnih kislin in opravi več ciklov v enterohepatičnem obtoku. Holna kislina s portalno krvjo, v kateri se zmerno veže na albumin, potuje do jeter. V jetrih se holna kislina iz portalne krvi izloči z več mehanizmi, vključno s pasivno difuzijo in prenašalci. Holna kislina se v jetrih amidira v za vrsto specifičnih deležih (z glicinom in/ali taurinom) v bolj hidrofilno, konjugirano obliko. Konjugirana holna kislina se izloči v žolč in preide v tanko črevo, kjer skupaj z drugimi sestavinami žolča opravi svojo prvotno prebavno funkcijo. Konjugirana holna kislina se prek prenašalcev absorbira v ileumu, potuje nazaj v jetra in vstopi v še en cikel enteropatičnega obtoka.

Konjugirana holna kislina, ki se ne absorbira v ileumu, bo potovala v debelo črevo, kjer je lahko izpostavljena bakterijski presnovi, predvsem dekonjugaciji in 7-dehidroksilaciji. Dekonjugirana holna kislina in deoksiholna kislina, produkt 7-dehidroksilacije, se pasivno absorbirata v debelo črevo in s portalno krvjo potujeta nazaj v jetra, kjer bo prišlo do ponovne konjugacije. Tako se ohrani večina zaloge žolčnih kislin, ki bodo med hranjenjem opravile več ciklov. Neabsorbirana holna kislina se bo izločila nespremenjena z blatom ali po dehidroksilaciji z bakterijsko presnovo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Opravili niso nobenih uradnih predkliničnih varnostnih študij, vendar podatki v literaturi na podlagi študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Obstaja majhno število študij, ki so pokazale, da so živali holno kislino, ki se je dajala peroralno do 26 tednov v odmerkih, pomembno večjih od terapevtskega odmerka, dobro prenašale brez smrti, brez učinkov na telesno maso ali uživanje hrane ter brez dokazov pomembnih makro- ali mikroskopskih ugotovitev v jetrih. V študijah z večkratnimi odmerki so pogosti učinki holne kisline vključevali zmanjšano telesno maso, diarejo in jetrno okvaro s povišanimi ravnmi transaminaz, čeprav menijo, da so ti povezani s farmakološkimi učinki presnove žolčnih kislin. V študijah z večkratnimi odmerki, pri katerih se je holna kislina dajala sočasno s holesterolom, so poročali o povečani masi jeter in žolčnih kamnih.

Pri podganah so po 30 dneh uporabe holne kisline v odmerkih, približno 4-krat večjih od terapevtskega, ugotovili rahlo povišan krvni tlak s povečanimi vazokonstriktornimi odzivi na noradrenalin, skupaj z znižanimi ravnmi aldosterona in povišanimi ravnmi kortikosterona, vendar niso opazili nobenih neželenih kliničnih znakov.

Holna kislina ni mutagena, vendar so pokazali, da sočasna uporaba holne kisline z znanimi kancerogeni poveča tvorbo tumorjev v primerjavi z uporabo samega kancerogena. S tem so ugotovili, da je holna kislina promotor tumorjev, in menijo, da se to zgodi zaradi hiperproliferacije kolorektalne epitelija ob prisotnosti sekundarnih žolčnih kislin.

Uporaba enkratnega intravenskega odmerka holne kisline pri ovcah v pozni brejosti je pokazala sistemsko izpostavljenost ploda holni kislini, pri čemer ni bilo učinkov na mater ali plode, razen povečanja pojavnosti prezgodnjih skotitev. Pomembnost podatkov o živalih glede varnosti zdravljenja s holno kislino je negotova zaradi znane velike variabilnosti homeostaze žolčnih kislin med živalmi. Alkoholi žolčnih kislin in žolčne kisline se strukturno izjemno razlikujejo med različnimi vrstami.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

silicizirana mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat

Ovojnica 250-miligramske kapsule

želatina
titanov dioksid (E 171)

Tiskarsko črnilo

šelak (E904)
propilenglikol (E1520)
koncentrirana raztopina amonijaka (E527)
kalijev hidroksid (E525)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po odprtju plastenke je treba zdravilo uporabiti v 3 mesecih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bela 185-mililitrska plastenka iz HDPE, indukcijsko zatesnjena z 38-milimetrsko belo, za otroke varno zaporko, ki vključuje navojno zaporko iz HDPE in indukcijski tesnilni vložek (karton, vosek in aluminijasta folija).

Velikost pakiranja: 90 kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Uporaba pri pediatrični populaciji

Za dojenčke in otroke, ki ne morejo pogoltniti kapsul, se lahko kapsule previdno odprejo in vsebina doda hrani. Pri majhnih dojenčkih se lahko vsebina zmeša z otroško formulo, iztisnjenim materinim mlekom ali sadno kašico, pri dojenčkih in otrocih, mlajših od šest let, pa z mehko hrano, kot je krompirjev pire ali jabolčna čežana. Mešanico je treba uporabiti takoj po pripravi. Vsebina kapsule je zasnovana tako, da ob mešanju prikrije neprijeten okus, ki je posledica odprtja kapsule, vendar podatki o združljivosti ali okusnosti niso na voljo. Vsebina kapsule bo v mleku ali hrani ohranila obliko zrn.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/895/002

9. DATUM PRVE PRIDOBITVE

20. november 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

<{DD. mesec LLLL}>

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

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

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le 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)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v šestih mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet. Zatem jih mora predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

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

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske 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 (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred dajanjem zdravila v promet v posameznih državah članicah mora imetnik dovoljenja za promet v sodelovanju s pristojnim organom v zadevni državi članici pripraviti končno izobraževalno gradivo. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora ob dajanju zdravila v promet zagotoviti, da bodo vsi zdravniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali to zdravilo, prejeli informacije o njegovi pravilni in varni uporabi.

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila;

- informacije o:
 - izračunu pravilnega odmerka in potrebi po dajanju navodil negovalcem, kako pravilno uporabljati zdravilo,
 - simptomih in znakov prevelikega odmerjanja ter njegovi obravnavi.

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
<p>Spremljati dolgoročno varnost in učinkovitost pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Kolbam, v registru bolnikov, katerega podrobnosti so navedene v načrtu za obvladovanje tveganja. Z registrom se bodo spremljali kumulativni podatki o učinkovitosti in varnosti pri zdravljenju prirojenih okvar sinteze primarnih žolčnih kislin pri dojenčkih, otrocih, mladostnikih in odraslih zaradi pomanjkanja sterol 27-hidroksilaze (ki se kaže kot cerebrotendinozna ksantomatoza, CTX), 2- (ali α-) metilacil-CoA racemaze (AMACR) in holesterol 7α-hidroksilaze (CYP7A1). Poročila o napredku vključevanja v register bodo predložena skupaj s poročili PSUR in letnimi ponovnimi ocenami. Napredek in rezultati v zvezi z registrom bodo podlaga za letno ponovno oceno profila razmerja med tveganji in koristmi zdravila Kolbam.</p>	<p>- poročila PSUR - letne ponovne ocene</p>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

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

Kolbam 50 mg trde kapsule
holna kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 50 mg holne kisline.

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

trda kapsula
90 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne žvečite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA****9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Uporabite v 3 mesecih po odprtju.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo vrnite farmacevtu, ki ga bo ustrezno zavrnel.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/13/895/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kolbam 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**OZNAKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Kolbam 50 mg trde kapsule
holna kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 50 mg holne kisline.

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

trda kapsula
90 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne žvečite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Uporabite v 3 mesecih po odprtju.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo vrnite farmacevtu, ki ga bo ustrezno zavrnel.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/13/895/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

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

Kolbam 250 mg trde kapsule
holna kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 250 mg holne kisline.

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

trda kapsula
90 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne žvečite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA****9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Uporabite v 3 mesecih po odprtju.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo vrnite farmacevtu, ki ga bo ustrezno zavrnel.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/13/895/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kolbam 250 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**OZNAKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Kolbam 250 mg trde kapsule
holna kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 250 mg holne kisline.

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

trda kapsula
90 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne žvečite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Uporabite v 3 mesecih po odprtju.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo vrnite farmacevtu, ki ga bo ustrezno zavrnel.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/13/895/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVO DIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Kolbam 50 mg trde kapsule Kolbam 250 mg trde kapsule holna 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, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- 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, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Kolbam in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Kolbam
3. Kako uporabljati zdravilo Kolbam
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kolbam
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO KOLBAM IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Kolbam vsebuje učinkovino, imenovano holna kislina.

V telesu holno kislino naravno tvorijo jetra in je del žolča, tekočine, ki pomaga pri prebavi in absorbira maščobe ter vitamine iz hrane. Holna kislina spodbuja tudi normalno rast pri otrocih. Bolniki z nekaterimi stanji, imenovanimi prirojene okvare sinteze žolča, niso sposobni normalno tvoriti holne kisline in žolča, kar povzroča tvorbo in kopičenje nenormalnih snovi, ki lahko poškodujejo jetra.

Zdravilo Kolbam se uporablja za zdravljenje teh „prirojenih okvar sinteze žolčnih kislin“. Z nadomeščanjem manjkajoče holne kisline spodbuja tvorbo normalnega žolča in pomaga preprečevati kopičenje nenormalnih snovi v jetrih. Pri rastočih dojenčkih zdravljenje s holno kislino pomaga pri normalnem razvoju jetrnega in žolčnega obtoka.

Zdravilo Kolbam se lahko uporablja od starosti enega meseca naprej, bolniki s temi okvarami pa bodo zdravljenje potrebovali do konca življenja.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO KOLBAM

Ne jemljite zdravila Kolbam:

- če ste alergični na holno kislino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če jemljete fenobarbital (zdravilo za zdravljenje epilepsije). Glejte poglavje „Druga zdravila in zdravilo Kolbam“.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Med zdravljenjem bo zdravnik opravil različne krvne in urinske preiskave v različnih obdobjih, s katerimi bo ugotovil, kako vaše telo prenaša to zdravilo in kakšen odmerek potrebujete. Če hitro rastete, ste bolni ali noseči, bodo potrebne pogostejše preiskave.

Če imate bolezen, imenovano družinska hipertrigliceridemija, bo zdravnik morda moral povečati odmerek holne kisline.

Zdravnik vam bo svetoval, če morate zaradi kakršnega koli razloga prekiniti zdravljenje s holno kislino.

Otroci

Varnosti in učinkovitosti holne kisline niso preučevali pri dojenčkih, mlajših od enega meseca.

Starejši bolniki

Varnosti in učinkovitosti holne kisline niso preučevali pri osebah, starejših od 65 let.

Druga zdravila in zdravilo Kolbam

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

Fenobarbital lahko prepreči delovanje holne kisline. Med jemanjem holne kisline ne uporabljajte fenobarbitala. Glejte zgornje poglavje „Ne jemljite zdravila Kolbam“.

Ciklosporin lahko vpliva na ravni holne kisline. Če zdravnik meni, da je nujno, da še naprej jemljete ciklosporin, bo skrbno spremljal ravni žolčnih kislin v krvi ter urinu in ustrezno prilagodil odmerek holne kisline.

Zdravila za zniževanje ravni holesterola v krvi, kot so holestiramin, holestipol ali holesevelam, in nekateri antacidi, ki vsebujejo aluminij (npr. zdravila za lajšanje zgage), lahko vplivajo na absorpcijo holne kisline. Zdravnik vam bo svetoval, da holno kislino vzamete vsaj pet ur pred uporabo drugega zdravila ali pet ur po njej.

Nekatera zdravila, ki lahko vplivajo na delovanje zdravila Kolbam, so:

- estrogen,
- peroralna kontracepcijska sredstva,
- zdravila za zniževanje ravni lipidov, kot je klofibrat.

Ta povečajo tvorbo holesterola v jetrih, kar onemogoči pravilno delovanje holne kisline.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Holna kislina se lahko uporabi med nosečnostjo, če zdravnik meni, da so koristi za vas večje od morebitnega tveganja. Za nasvet se obrnite na zdravnika.

Med zdravljenjem s holno kislino lahko nadaljujete dojenje, saj so ravni v materinem mleku prenizke, da bi lahko škodovale vašemu otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi to zdravilo vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO KOLBAM

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

Priporočeni odmerek temelji na vaši telesni masi (od 10 do 15 mg na kg), vzame pa se kot enkratni odmerek enkrat na dan ali razdeljen v dva odmerka, eden zjutraj in eden zvečer. Zdravnik vam bo povedal, koliko kapsul morate vzeti in kdaj.

Priporočljivo je, da kapsule vzamete skupaj s hrano, saj lahko to pomaga pri učinkovitejšem delovanju holne kisline in zmanjša verjetnost driske.

Uporaba pri otrocih

Pri dojenčkih in otrocih, ki ne morejo pogoltniti kapsul, odprite kapsulo, tako da jo nežno zavrtite, in njeno vsebino dodajte otroški formuli, iztisnjenemu materinemu mleku ali sadni kašici v ustrezni čisti posodi. Mešanico je treba uporabiti takoj po pripravi.

Mešanje vsebine kapsule s hrano prikrije neprijeten okus zdravila. Vsebina kapsule bo v mleku ali hrani ohranila obliko **zrne**.

Pomembno je, da dojenčku ali majhnemu otroku, ki ne more pogoltniti cele kapsule, daste celotno vsebino kapsule. Poskušajte zagotoviti, da odmerek, ki ga otrok izpljune ali zavrne, daste znova.

Uporaba pri odraslih

Kapsule pogoltnite cele z vodo, tik pred obrokom ali tik po njem. Kapsule ne žvečite. Ne vzemite več kapsul, kot vam je naročil zdravnik.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Kolbam, kot bi smeli

Ni verjetno, da bi holna kislina povzročila resne neželene učinke, vendar se posvetujte z zdravnikom, če ste vi ali vaš otrok vzeli večjo količino od predpisane.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Kolbam

Vzemite naslednji odmerek, takoj ko se spomnite, če je do naslednjega odmerka preostalo še več kot 12 ur. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Kolbam

To zdravilo je namenjeno dolgotrajni uporabi. Če ga prenehate jemati, se lahko nenormalne snovi v žolču ponovno nakopičijo do ravni pred začetkom zdravljenja, kar lahko poškoduje jetra.

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.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zgaga (želodčni refluks),
- driska,
- splošno slabo počutje,
- rumena koža (zlatenica),
- kožne lezije,
- siljenje na bruhanje (blaga slabost),

- mravljinčenje (blaga periferna nevropatija).

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- povišana raven jetrnih encimov (transaminaz v serumu),
- žolčni kamni,
- rahlo srbenje (pruritus).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, 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 KOLBAM

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na plastenki poleg oznake „Uporabno do:“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Uporabite v 3 mesecih po odprtju.

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 Kolbam

- Zdravilna učinkovina je holna kislina.
Kolbam 50 mg: ena kapsula vsebuje 50 mg holne kisline.
Kolbam 250 mg: ena kapsula vsebuje 250 mg holne kisline.

- Druge sestavine zdravila so:

Vsebina kapsule:

- silicizirana mikrokristalna celuloza
- magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

- želatina
- titanov dioksid (E 171)

Zdravilo Kolbam 50 mg vsebuje tudi rdeči železov oksid (E 172).

Tiskarsko črnilo:

- šelak (E904)
- propilenglikol (E1520)
- koncentrirana raztopina amonijaka (E527)
- kalijev hidroksid (E525)
- črni železov oksid (E172)

Izgled zdravila Kolbam in vsebina pakiranja

Zdravilo Kolbam je na voljo v obliki trdih kapsul. Kapsule vsebujejo bel prašek. 50-miligramske kapsule so oranžne (s črnima odtisnjenima oznakama "ASK001" in "50 mg"). 250-miligramske kapsule so bele (s črnima odtisnjenima oznakama "ASK002" in "250 mg").

Pakiranje vsebuje 90 kapsul.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne DD. mesec LLLL.

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

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