KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu tıbbi ürün ek izlemeye tabidir. Ek izleme, yeni güvenlilik bilgilerinin çabuk belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık çalışanlarının şüpheli herhangi bir advers reaksiyonu bildirmesi istenir. Advers reaksiyonların nasıl bildirileceği hakkında bkz. bölüm 4.8.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CETEİX 250 mg sert kapsül

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 250 mg kenodeoksikolik asit

Yardımcı maddeler: Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül

İçinde sıkıştırılmış beyaz bir toz bulunan, sarı gövdeli ve turuncu kapaklı, 21,7 mm boyunda, 0 Boyutlu kapsül.

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CETEİX, 1 ay ile 18 yaş arası bebeklerde, çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde sterol 27 hidroksilaz eksikliğine bağlı (serebrotendinöz ksantomatoz (CTX) şeklinde kendini gösteren) doğuştan gelen primer safra asidi sentezi kusurlarının tedavisi için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, CTX'in veya doğuştan gelen primer safra asidi sentezi kusurlarının yönetiminde deneyimli hekimler tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Tedavinin başlatılması ve doz ayarlaması sırasında, serum kolestanol düzeyleri ve/veya idrardaki safra alkolleri metabolik kontrole ulaşana dek her 3 ayda bir, ardından yılda bir izlenmelidir. Serum kolestanol ve/veya idrardaki safra alkolleri düzeylerini etkili bir şekilde normal aralık içerisine düşüren en düşük CETEİX dozu seçilmelidir. Karaciğer fonksiyonu da izlenmelidir. Karaciğer enzimlerinin eşzamanlı olarak normal düzeylerin üzerine çıkması aşırı doz göstergesi olabilir. Başlangıç döneminden sonra, kolestanol, idrar safra alkolleri ve karaciğer fonksiyonu en az yılda bir kez tetkik edilmeli ve buna uygun olarak doz ayarlanmalıdır. Hızlı büyüme, eşlik eden hastalık ve gebelik dönemlerinde tedaviyi izlemek için ek veya daha sık tetkikler yapılması gerekebilir (bkz. bölüm 4.6).

CETEİX monoterapisine ısrarcı bir şekilde terapötik yanıt olmaması durumunda diğer tedavi

seçenekleri değerlendirilmelidir.

Pozoloji:

Yetişkinler:

Yetişkinlerde başlangıç dozu, serum kolestanolü ve/veya idrar safra alkollerini normalleştirmeye yeterli olması koşuluyla üçe bölünmüş dozlar halinde 750 mg/gündür. Serum kolestanol ve/veya idrar safra alkolleri yüksek kalıyorsa günlük doz daha sonra 250 mg'lık artışlarla en fazla 1000 mg/gün dozuna çıkarılabilir.

Pediyatrik popülasyon (1 ay -18 yaş):

Çocuklarda başlangıç dozu üçe bölünmüş dozlar halinde 5 mg/kg/gündür. Hesaplanan doz 250 mg'ın katı değilse serum kolestanolü ve/veya idrar safra alkollerini normalleştirmeye yeterli olması koşuluyla 15 mg/kg/gün maksimum dozunun altındaki en yakın doz seçilmelidir.

Uygulama şekli:

CETEİX kapsülleri yemekle birlikte veya tek başına alınabilir. Sert kapsüller her gün yaklaşık aynı saatte yeterince suyla birlikte bütün olarak alınmalıdır. Kapsülleri yutamayan bebekler ve çocuklar için kapsüller dikkatle açılıp içeriği %8,4 sodyum bikarbonat çözeltisine eklenebilir, bkz. bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon: Bir aylıktan küçük yenidoğanlarda güvenlilik ve etkililik belirlenmemiştir. Sınırlı güvenlilik verileri mevcuttur (bkz. bölüm 4.8).

Geriyatrik popülasyon (≥ 65 yaş): Doz ayarlaması gerekli değildir.

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan hastalar için hiçbir veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, bu hastaların dikkatle izlenmesi ve dozun ayrı ayrı titre edilmesi gerekmektedir.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalar için hiçbir veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, bu hastaların dikkatle izlenmesi ve dozun ayrı ayrı titre edilmesi gerekmektedir.

4.3.Kontrendikasyonlar

CETEİX veya bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzleme

Başlangıç döneminden sonra, kolestanol, idrar safra alkolleri ve karaciğer fonksiyonu en az yılda bir kez tetkik edilmeli ve buna uygun olarak doz ayarlanmalıdır. Hızlı büyüme, eşlik eden hastalık ve gebelik dönemlerinde tedaviyi izlemek için ek veya daha sık tetkikler yapılması gerekebilir (bkz. bölüm 4.6).

Kenodeoksikolik asidin diğer tıbbi ürünlerle birlikte etkileri

Siklosporin, sirolimus, fenobarbital ile birlikte uygulanması önerilmez, daha fazla bilgi için bkz. bölüm 4.5.

Alüminyum hidroksit ve/veya simektit içeren kolestipol veya antasit tıbbi ürünleri kenodeoksikolik asidi almadan 2 saat önce veya aldıktan 2 saat sonra alınmalıdır. Daha fazla bilgi için bölüm 4.5'e bakın. Kenodeoksikolik asit ya kolestiraminden bir saat önce ya da 4-6 saat sonra alınmalıdır. Daha fazla bilgi için bölüm 4.5'e bakın.

Oral kontraseptiflerle birlikte uygulanması önerilmez, daha fazla bilgi için bkz. bölüm 4.5. Doğurma potansiyeli olan kadınların etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları gerekir, daha fazla bilgi için bkz. bölüm 4.6.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CTX'i olan hastalarda, CETEİX ve birlikte uygulanan tıbbi ürünler için hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Kolestipol ve antasit tıbbi ürünleri

Alüminyum hidroksit ve/veya simektit (alüminyum oksit) içeren kolestipol veya antasit tıbbi ürünleri kenodeoksikolik asit etkin maddesini bağırsakta bağladığından ve bu yolla geri emilimini ve etkililiğini engellediğinden kenodeoksikolik asit bu preparatlarla birlikte uygulanmamalıdır. Bu etkin maddelerden birini içeren bir tıbbi ürün alınması gerekiyorsa kenodeoksikolik asit alınmadan 2 saat önce veya sonra alınmalıdır.

Kolestiramin

Kolestiramin kenodeoksikolik asidi bağırsakta bağladığından ve bu yolla geri emilimini ve etkililiğini engellediğinden kenodeoksikolik asit kolestiraminle birlikte uygulanmamalıdır. Kolestiramin almanız gerekiyorsa kenodeoksikolik asit kolestiraminden ya bir saat önce ya da 4-6 saat sonra alınmalıdır.

Siklosporin ve sirolimus

Siklosporinin CYP27A1'in inhibisyonu ve HMG CoA redüktazının aktivitesinin artırılması yoluyla kenodeoksikolik asit sentezini azalttığı gösterilmiştir. CYP27A1 üzerinde benzeri bir etki, daha yüksek dozlarda olsa da sirolimusta da görülmektedir. Kenodeoksikolik asidin siklosporin veya sirolimus ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. Siklosporin veya sirolimus uygulanması gerekli görülüyorsa serum ve idrar safra alkol düzeyleri yakından izlenmeli ve kenodeoksikolik asit dozu buna uygun olarak ayarlanmalıdır.

Fenobarbital

Kenodeoksikolik asidin fenobarbital ile birlikte uygulanması HMG CoA redüktazı artırır ve dolayısıyla kenodeoksikolik asidin CTX'teki farmakodinamik etkilerinden birini yok eder.

Fenobarbital uygulanması gerekli görülüyorsa serum ve idrar safra alkol düzeyleri yakından izlenmeli ve kenodeoksikolik asit dozu buna uygun olarak ayarlanmalıdır.

Oral kontraseptifler

Oral kontraseptiflerin uygulanması kenodeoksikolik asit birikme boyutunu küçültür. Oral kontraseptifler bu nedenle altta yatan eksikliği kötüleştirebilir ve CTX'te kenodeoksikolik asidin etkililiğini yok edebilir. Oral kontraseptiflerle birlikte uygulama önerilmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanması gerekir. CETEİX alan hastalarda oral kontraseptiflerin kullanılması önerilmemektedir, daha fazla bilgi için bölüme 4.5'e bakın.

Gebelik dönemi

CTX'i ve yüksek kolestanolü olan hastaların gebelik sırasında advers sonuçları olduğu gösterilmiştir. Literatürde CTX'i olan bir annede iki intrauterin ölüm raporlanmıştır. CTX'li annelerde iki gebelik, intrauterin gelişme geriliği bulguları olan prematüre bebeklerle sonuçlanarak yine literatürde raporlanmıştır. Gebe kadınlarda CETEİX'in kullanımına ilişkin veriler yoktur veya sınırlı sayıdadır. Hayvanlarla yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

Gebelik sırasında ve doğum kontrol yöntemi kullanmayan ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kenodeoksikolik asit önerilmez.

Laktasyon dönemi

CETEİX'in/metabolitlerin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Yenidoğanlara/bebeklere yönelik risk göz ardı edilemez.

Emzirmenin çocuğa faydası ve tedavinin anneye faydası göz önünde bulundurularak, emzirmeye devam edilmemesi veya kenodeoksikolik asit tedavisinin kesilmesi/kaçınılmasına dair bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

CETEİX, yerine koyma tedavisi için kullanılan endojen bir safra asididir ve terapötik dozlarda fertilite üzerinde herhangi bir etkisinin olması beklenmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

CETEİX'in araç sürme ve makine kullanımı üzerine hiçbir etkisi yoktur veya ihmal edilebilir bir etkisi vardır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

CETEİX alan hastalarda (hem yetişkinler hem çocuklar) advers reaksiyonlar genellikle hafif ve orta şiddettedir; gözlenen ana reaksiyonlar aşağıdaki tabloda verilmiştir. Olaylar geçici olmuş ve tedavi ile etkileşmemiştir.

Advers reaksiyonlar, aşağıdaki kural kullanılarak sistem organ sınıfına göre sınıflandırılır: çok yaygın (≥ 1/10), yaygın (≥ 1/100 ila <1/10), yaygın değil (≥ 1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000), çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (mevcut verilerle tahmin edilemiyor).

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Tercih edilen terim	Sıklık
Gastrointestinal hastalıklar	Kabızlık	bilinmiyor
Hepatobiliyer hastalıklar	Hepatik advers reaksiyonlar	bilinmiyor

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

CETEİX ile girişimsel olmayan iki çalışmada 63 hastanın (güvenlilik popülasyonu) üçünde üç advers reaksiyon rapor edilmiştir. Bu üç advers reaksiyonun hiçbiri ciddi değildir. Bir yetişkinde sürekli olmayan hafif kabızlık olayı görülmüş, başka bir olay da bir çocukta görülmüştür. CTX tanısı konulan iki haftalık bir bebekte hepatik advers reaksiyonlar görülmüş ve bu olay aşağıdaki bölümde tartışılmıştır.

Pediyatrik popülasyon

CETEİX ile girişimsel olmayan iki çalışmada CTX'li toplam 14 pediatrik hasta CETEİX ile tedavi edilmiştir: 1 bebek (0 ila < 2 yaş), 6 çocuk (2 ila < 12 yaş) ve 7 ergen (12 ila < 18 yaş). Tüm pediyatrik hastalar 15 mg/kg/gün başlangıç dozu almıştır.

Kayıtlı tek bebekte, tedavi başlangıcından sonraki altı hafta içerisinde karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görülmüştür. CETEİX ile tedavinin geçici olarak durdurulması üzerine bebeğin karaciğer fonksiyonu normale dönmüştür. CETEİX takviyeleri yeniden başlatılmış ve daha sonra bir komplikasyon olmadan 5 mg/kg/gün'lük düşük dozda sürdürülmüştür.

Bebekteki bu hepatik advers reaksiyon olayları eşlik eden parekovirüs enfeksiyonu, karaciğer fonksiyonuna etki ettiği bilinen tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması (asiklovir ve fenobarbital) ve doğumda hiperbilirübinemi olması gibi birden fazla karıştırıcı ile kendini göstermiştir.

Hepatik advers reaksiyonlar için sunulan güvenlilik bilgileri pediyatrik hastalardan elde edilmiştir. CTX'in nadir olması nedeniyle, pediyatrik yaş grupları içerisinde veya pediyatrik hastalar ile yetişkinler arasında kenodeoksikolik asidin güvenliliğindeki farkı tespit etmek için mevcut literatür yeterli değildir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta:tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Etkili bir endojen eliminasyon ve atılım mekanizması olduğundan CETEİX'in birikmesi mümkün olmadığı için doz aşımından zarar görme olasılığı son derece düşük olarak değerlendirilmektedir.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sindirim kanalı ve metabolizma - Safra tedavisi - Safra asidi ve deriveleri, ATC kodu: A05AA01

Etki mekanizması

Endojen kenodeoksikolik asit eksikliğine/olmayışına bağlı olarak kaybedilen geri besleme inhibisyonunu geri getirmek için yerine koyma tedavisi olarak eksojen kenodeoksikolik asit kullanılır. CTX'te CYP27A1 genindeki bir kusur, mitokondriyal sterol 27-hidroksilaz enziminde yetersizlikle sonuçlanır. Bu eksiklik, primer safra asitlerinin klasik (nötral yolak) ve alternatif (asidik) yolak aracılığıyla sentezlenmesine engel olur. Ancak, kolik asit alternatif mikrozomal yol aracılığıyla yine de oluşturulur. Net sonuç, kenodeoksikolik asitten ciddi bir şekilde eksik ancak kolik asitten nispeten zengin bir toplam safra asidi havuzudur.

CTX'te, kenodeoksikolik asit eksikliği kolesterol 7 alfa hidroksilaz (CYP7A1) ve HMG CoA redüktaz geri beslemesinin olmamasına yol açarak atipik safra asitleri, safra alkolleri ve kolestanol üretiminin artmasına neden olur ve bu da durumla ilgili patolojik sonuçlar doğurur. Kenodeoksikolik asitle eksojen yerine koyma CYP7A1'i (FXR çekirdek reseptörü aracılığıyla) ve HMG CoA redüktazını inhibe ederek bu yolla, geri besleme inhibisyonunu düzeltir.

CETEİX'in primer farmakodinamik etkileri şunlardır:

1. Kolesterol üretiminin azalması: serum kolestanolü azaltır (HMG CoA redüktazı üzerinde etki).
2. Kolestanol üretiminin azalması: serum kolestanolü azaltır (HMG CoA redüktazı ve CYP7A1 üzerinde etki).
3. Atipik safra alkolleri ve safra asitleri üretiminin azalması: primer safra asidi sentezinin geri besleme inhibisyonunun düzeltilmesi aracılığıyla (CYP7A1 üzerinde etki)

Klinik etkililik ve güvenlilik

Etkililik ve güvenlilik, Avrupa'daki iki merkezde iki retrospektif çalışmada çalışılmıştır. Ana çalışmadaki hasta popülasyonunun ortalama yaşı 25,8 yaş ile destekleyici çalışma popülasyonundaki 35 yaştan daha gençti, bu durum aynı zamanda tedavi başlatılmadan önce iki grupta mevcut olan engellilik düzeyini yansıtmaktaydı ve destekleyici çalışmada başlangıçtaki engellilik puanı daha yüksekti.

CDCA-STUK-15-001 ana çalışmasında, CTX hastalarının yetişkinlerde 750-1000 mg/gün veya bebek ve çocuklarda 5-15 mg/kg/gün kenodeoksikolik asitle tedavisi, hem genel popülasyonda hem de ilk tedavide yaşı < 21 yaş veya ≥ 21 yaş olan iki hasta alt grubunda başlangıçtan başlangıç sonrasına kadar kolestanolün ortalama serum seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşlerle ilişkili bulunmuştur.

İdrar safra alkolü seviyeleri düşmüştür. Nörolojik engellilik skalası puanları (Rankin ve EDSS) klinik güncel vizite kadar hastaların %84,6'sında stabilize olmuş veya %76,9'unda daha iyi olmuştur. Ortalama Rankin ve EDSS puanları genel popülasyonda başlangıçtan klinik güncel vizite kadar 0,08 ± 0,74 ve 0,27 ± 1,24 ile çok küçük bir atış (kötüleşme) göstermiş ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. <21 yaş alt grubunun ortalama Rankin puanında -0,31 ± 0,48'lik istatistiksel olarak anlamlı (p = 0,04) bir iyileşme (düşüş) görülmüştür.

Çalışma seyri boyunca hastaların çoğunda hastalığın belirti ve işaretleri düzelmiş, daha iyiye gitmiş veya stabilize olmuştur. Başlangıçta bu belirtiye sahip hastaların %100'ünde (23/23 hasta) diyare kaybolmuştur. Bilişsel bozukluğu olan hastaların %88,9'unda (16/18) iyileşme, düzelme veya stabilizasyon bulunmuştur. Epilepsi %100'ünde (3/3 hasta) iyileşmiş ve polinöropati %100'ünde (11/11) stabilize olmuş ya da iyiye gitmiştir. Piramidal bozukluk %60'ta (10/15) ve serebellar bozukluk da %88,7'de (12/14) iyiye gitmiş ya da stabilize olmuştur. Psikiyatrik rahatsızlıklar hastaların %85,7'sinde (6/7) giderilmiş, iyiye gitmiş veya stabilize olmuştur. Bununla birlikte, hastalığın seyri sırasında yalnızca 2 hastada ortaya çıkan nadir bir hastalık belirtisi/ilişkisi olan Parkinson hastalığı belirtileri yanıt vermemiştir.

Destekleyici CDCA-STRCH-CR-14-001 çalışmasında, 5,75 yıl medyan süre ile 750 mg/gün kenodeoksikolik asit verilen CTX hastalarının tedavisi başlangıçtan başlangıç sonrası herhangi bir vizite kadar kolestenolün ortalama serum düzeyerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşlerle ilişkili bulunmuştur. Ortalama 7α-hidroksi-4-kolesten-3on seviyeleri başlangıçtan başlangıç sonrası 1. ve 2. vizitlere kadar anlamlı bir şekilde düşmüştür. Vitamin D ve PTH seviyeleri de tedavi sonrası her iki vizitte başlangıca göre düşmüş ve ortalama piruvat seviyeleri tedavi sonrası ilk vizitte başlangıca göre düşmüştür. Rankin ve EDSS puanları sırasıyla hastaların %61,5 ve %50'sinde stabil kalmıştır, ancak ortalama puanın başlangıca göre genel olarak kötüleştiği görülmüştür. Her iki tedavi sonrası vizitte lomber vertebrada ve tedavi sonrası 2. vizitte total kalçada kemik mineral yoğunluğunda (Z-puanı) artışlar gözlenmiştir. Hastalığın belirti ve işaretleri çoğu hastada stabil

kalmıştır. Başlangıçta diyaresi olan hastaların %64,3'ünde bu semptom iyiye gitmiş veya kaybolmuştur.

Hiçbir hastada tedavi ile ilgili advers olaylar görülmemiş ve güvenlilikle ilgili rutin laboratuvar parametrelerinde (hematoloji ve klinik kimya) CETEİX tatmin edici bir güvenlilik profili sergilemiştir.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Veriler yalnızca yetişkin popülasyonunda bulunmaktadır.

CETEİX insanlarda endojen bir safra asididir; dışa atım pompaları aracılığıyla ve sülfatlanma aracılı detoksifikasyon yoluyla safraya salgılanması sıkı bir şekilde düzenlenmiştir. Sülfatlanmaya ek olarak, safra asidi glukuronidasyon aracılığıyla da detoksifiye edilebilir.

Emilim:

Oral olarak verilen CETEİX ince bağırsaklarda emilir. Geri emilim tam olmaz. CETEİX'in küçük bir kısmı feçes ile atılır.

Dağılım:

Safra asidi bağırsakta geri emildikten sonra, glisin ve taurin amino asitlerine neredeyse tamamen konjuge edilir ve daha sonra tekrar idrarla atılır.

Biyotransformasyon:

Bağırsakta CETEİX ve onun glisin veya taurin konjugatı bakteriler tarafından ayrıştırılır. Dekonjugasyon işlemi serbest safra asidinde 7-keto-litokolik asitte yükseltgenme ile sonuçlanır ve 7-hidroksi grubunun eliminasyonu ile litokolik asit (3α-hidroksikolanik asit) oluşturulur. 7-keto-litokolik asit kısmen kolonda oluşturulabilir ve aynı zamanda karaciğerde kenodeoksikolik aside ve ursodeoksikolik aside (3α -, 7ß-di-hidroksikolanik asit) dönüştürülebilir, litokolik asit yalnızca küçük miktarlarda emilir ve dolayısıyla büyük ölçüde feçesle atılır.

Eliminasyon:

CETEİX'in biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık 4 gündür. CETEİX'in geri emilimi değişkendir (%29 - 84). CETEİX ile tedaviden sonra, primer safra asitleri kolik asit ve kenodeoksikolik asidin endojen sentezi inhibe edilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Resmi bir klinik öncesi güvenlilik çalışması yürütülmemiştir ancak geleneksel tek doz toksisitesi, tekrar doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayalı olarak literatürdeki veriler insanlar için özel bir tehlike bulunmadığını göstermektedir.

Kemirgen ve primat toksisite türleri litokolik asidin konjugasyonu için etkili sülfatlama

kapasitesinden yoksun olduğundan hepatotoksisite göstermişlerdir. Aksine, insanlarda litokolik asit sülfat konjugasyonu, tekrar dozundan sonra hayvan toksisite türlerinde görülen gibi belirgin hepatotoksisiteyi önler.

Üreme toksisitesi

Sıçan, hamster ve primatlardaki gelişim toksisitesi çalışmaları teratojenik etkilerin olmadığını göstermiştir. Rhesus maymunu ve babun çalışmalarında gebe hayvanlara verilen CETEİX dozunun (Rhesus maymunu için 5-120 mg/kg/gün; babunlar için 18-38 mg/kg/gün) gelişmekte olan fetüste karaciğer patolojisi ürettiği gösterilmiştir. Böbreküstü bezleri ve böbrekler üzerindeki patolojik etkiler Rhesus maymunu fetüslerinde de görülmüştür. Rhesus maymunlarındaki (babunlarda değil) maternal etkiler arasında diyare, emez, kilo kaybı ve gıda tüketiminde azalma görülmüştür.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği

Mısır nişastası

Magnezyum stearat

Silika, kolloidal susuz

Su

Kapsül kabuğu

Jelatin (sığır kaynaklı)

Titanyum dioksit

Kinolin sarısı

Eritrosin

6.2.Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3.Raf ömrü

36 ay

6.4.Saklanmaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

Kapsüller, alüminyum folyo ile kapatılmış polivinil klorür (PVC) blisterlerde ambalajlanır ve karton kutulara konulur.

Ambalaj boyutu: 100 kapsül

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kapsülleri yutamayan hastalar

Kapsülleri yutamayan ve/veya 250 mg'ın altında doz alması gereken çocuk, ergen ve yetişkinler için kapsüller açılabilir ve içeriği 25 mL %8,4 (1 mmol/mL) sodyum bikarbonat çözeltisine eklenerek 10 mg/mL kenodeoksikolik asit içeren bir süspansiyon elde edilebilir.

Bebekler için ise kapsüller açılabilir ve içeriği 50 mL %8,4 (1 mmol/mL) sodyum bikarbonat çözeltisine eklenerek 5 mg/mL kenodeoksikolik asit içeren bir süspansiyon elde edilebilir.

Etkin maddenin kendisi sodyum bikarbonat çözeltisi içinde çözülecek ve bir süspansiyon olarak görünecektir çünkü kapsül içeriğinin tüm bileşenleri çözülmeyecektir. Süspansiyon oldukça kolay oluşturulur ve görünür topak veya toz kalmadığında hazırdır.

Bu süspansiyonun eczane tarafından hazırlanması ve süspansiyonun uygulama şekli ile ilgili talimatların ebeveyne verilmesi önerilmektedir.

Süspansiyon cam şişede saklanmalıdır. Buzdolabına konulmamalı veya dondurulmamalıdır. Süspansiyon 7 güne kadar stabildir.

Süspansiyonun uygulanması için doğru hacim ve sınıftaki oral doz enjektörleri eczane tarafından temin edilmelidir. Doğru hacimlerin tercihen oral enjektör üzerinde işaretlenmiş olması gerekir.

Doktor, çocuğun kilosuna göre alınacak doz konusunda bilgi vermelidir. Çocuklarda doz aralığı günde 5-15 mg/kg'dır.

Daha fazla bilgi, Kullanma Talimatı'nın Sağlık Personeli için Bilgiler bölümünde verilmektedir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

INPHARMUS İlaç Sanayi Ticaret A.Ş.
Büyükdere Cad. Kanyon Ofis Bloğu. No:185 K:14
34394 Levent-Şişli/İSTANBUL
Tel: 0 212 386 31 52
Faks: 0 212 355 13 80

8.RUHSAT NUMARASI

2021/408

9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.11.2021
Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ