

BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kolbam, hårde kapsler, 50 mg.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 50 mg cholsyre.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsler, hårde.

50 mg kapsel: Kapselstørrelse 2 med orange overdel og underdel (sort aftryk "ASK001" og "50 mg"). Kapslerne indeholder et hvidt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kolbam er indiceret til behandling af medfødte fejl i den primære galdesyresyntese som følge af sterol 27-hydroxylase (fremtræder som cerebrotendinøs xanthomatose, CTX)-mangel, 2- (eller α -) methylacyl-CoA-racemase-(AMACR)-mangel eller kolesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1)-mangel hos spædbørn, børn og unge i alderen 1 måned til 18 år samt hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres og monitoreres af læger, herunder pædiatere, med erfaring i behandling af disse specifikke mangler.

Dosering

Den anbefalede dosering af cholsyre til behandling af medfødte fejl i den primære galdesyresyntese er 10-15 mg/kg/dag, enten som en enkeltdosis eller fordelt på flere doser, både til voksne og pædiatriske patienter. Dosis bør efterfølgende titreres til ønsket virkning, men bør ikke overstige 15 mg/kg/dag.

Er den beregnede dosis ikke et multiplum af 50, vælges nærmeste dosis lavere end den maksimale dosis på 15 mg/kg/dag, forudsat at den er tilstrækkelig til at undertrykke galdesyre i urinen. Hvis ikke, vælges nærmeste højere dosis.

I det første år bør patienterne initialt monitoreres hver 3. måned, i de følgende tre år hver 6. måned, og derefter én gang årligt. Ved vedvarende manglende terapeutisk respons på monoterapi med cholsyre bør andre behandlingsmuligheder overvejes (se pkt. 4.4).

Ved behandlingsstart og dosisjustering bør galdesyreindholdet i serum og urin monitoreres nøje ved at anvende en egnet analytisk teknik. Der bør foretages bestemmelse af koncentrationerne af de abnorme

galdesyremetabolitter, der efterfølgende dannes. Der bør vælges den laveste dosis af cholsyre, som effektivt bringer galdesyremetabolitterne så tæt på nul som muligt.

Patienter, der tidligere er behandlet med andre galdesyre eller andre cholsyrepræparater, bør overvåges tæt på samme måde under initiering af behandling med Kolbam. Dosis tilpasses i henhold hertil som beskrevet ovenfor.

Også leverparametrene bør overvåges. Hvis serumværdierne af gammaglutamyltransferase (GGT), alaninaminotransferase (ALT) og/eller serumgaldesyre samtidig er over normalværdierne, kan det være tegn på overdosering. Ved initiering af behandling med cholsyre er iagttaget forbigående forhøjede transaminaser, som dog ikke nødvendiggør dosisreduktion, hvis gamma-GT ikke er forhøjet og serumværdierne af galdesyre er faldende eller inden for normalområdet.

Efter initieringsperioden foretages bestemmelse af galdesyre i serum og/eller urin (ved at anvende en egnet analytisk teknik) mindst én gang årligt, og dosis tilpasses i henhold hertil. I perioder med hurtig vækst, sygdom eller graviditet foretages supplerende eller hyppigere undersøgelser til monitorering af behandlingen (se pkt. 4.6).

Særlige populationer

Patienter med familiær hypertriglyceridæmi

Patienter med nydiagnosticeret eller familiær hypertriglyceridæmi må forventes at absorbere cholsyre dårligt fra tarmen. Til patienter med familiær hypertriglyceridæmi skal dosis af cholsyre fastlægges og om nødvendigt tilpasses, idet dosisforøgelse kan være nødvendig for at undertrykke galdesyre i urinen (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

cholsyre sikkerhed og virkning hos nyfødte børn (under 1 måned) er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre patienter (> 65 år)

cholsyre sikkerhed og virkning hos ældre patienter er ikke fastlagt. Der foreligger ingen data.

Nyrefunktionsnedsættelse

Der foreligger ingen data for patienter med nedsat nyrefunktion. Sådanne patienter bør imidlertid overvåges omhyggeligt, og dosis af cholsyre titreres individuelt.

Nedsat leverfunktion

De fleste patienter med medfødte defekter i galdesyremetabolismen havde på diagnosetidspunktet nogen leverfunktionsnedsættelse; hos størstedelen resulterede behandlingen i, at leverfunktionsnedsættelsen bedredes eller svandt. Dosis af cholsyre bør tilpasses individuelt.

Der foreligger ingen data om behandling med cholsyre hos patienter med medfødte defekter i galdesyremetabolismen og leverfunktionsnedsættelse uden sammenhæng med den primære sygdom. I mangel af kliniske erfaringer med disse patienter kan der ikke gives anbefalinger for dosisjustering. Patienter, der er i behandling med cholsyre og har nedsat leverfunktion uden sammenhæng med den primære sygdom, bør overvåges tæt.

Administration

Det anbefales, at cholsyre indtages sammen med et måltid (se pkt. 4.5) på omtrent samme klokkeslæt hver dag, morgen og/eller aften. Kapslerne skal synkes hele med vand.

Til spædbørn og børn, som ikke kan synke kapsler, kan kapslerne åbnes, og indholdet opblandes i modernælkserstatning eller juice. Se pkt. 6.6 for yderligere oplysninger.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anvendelse samtidig med phenobarbital (se pkt. 4,5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Behandling med cholsyre bør seponeres, hvis der forekommer abnorm levercellefunktion, målt ved protrombintid, som ikke bedres efter 3 måneders behandling med cholsyre. Samtidig bør der ses et fald i urinens totalindhold af galdesyre.

Ved klare tegn på svært leversvigt bør behandlingen seponeres tidligere.

Familiær hypertriglyceridæmi

Patienter med nydiagnosticeret hypertriglyceridæmi eller med familiær hypertriglyceridæmi kan have nedsat cholsyreabsorption fra tarmen. Ved familiær hypertriglyceridæmi skal dosis af cholsyre fastlægges og tilpasses efter behov (se pkt. 4.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser med cholsyre og samtidigt administrerede lægemidler eller fødemidler.

Phenobarbital er påvist at øge poolstørrelsen og omsætningen af cholsyre og virker derfor antagonistisk på den ønskede terapeutiske virkning af cholsyre. Phenobarbital er derfor kontraindiceret ved behandling med cholsyre (se pkt. 4.3).

Lægemiddelinteraktioner med cholsyre omfatter hovedsagelig lægemidler, der kan blokere det enterohepatiske kredsløb af galdesyre såsom sekvestreringsmidlerne colestyramin, colestipol og colesevelam. Aluminiumbaserede antacida er påvist at adsorbere galdesyre *in vitro* og må forventes at nedsætte koncentrationerne af cholsyre på samme måde som galdesyresekvestranter. Ved behov for et præparat indeholdende et af disse stoffer skal dette tages mindst 5 timer før eller efter cholsyre.

Ciclosporin ændrer cholsyres farmakokinetik ved at hæmme den hepatiske optagelse og hepatobiliære sekretion af galdesyre og ændrer desuden dens farmakodynamik ved at hæmme kolesterol-7 α -hydroxylase. Koadministration bør undgås. Hvis administration af ciclosporin anses for nødvendig, bør galdesyreindholdet overvåges tæt, og dosis af cholsyre justeres i henhold hertil.

Østrogener, orale antikonceptiva og clofibrat (og muligvis andre lipidsænkende stoffer), øger den hepatiske kolesterolsekretion, og fremmer dannelse af kolesterolgaldesten og modvirker derved virkningen af cholsyre. Ethvert lægemiddel, der medvirker til kolestase ved at hæmme transportproteiner, kan ved koadministration nedsætte virkningen af cholsyre. I sådanne tilfælde bør koncentrationen af cholsyre i serum/galde overvåges tæt, og dosis tilpasses i henhold hertil.

Virkningen af fødeindtagelse på cholsyres biotilgængelighed er ikke undersøgt. Teoretisk kan administration sammen med et måltid tænkes at øge cholsyres biotilgængelighed og forbedre tolerabiliteten. Det anbefales, at cholsyre indtages sammen med et måltid (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger kun begrænsede data om anvendelse af cholsyre hos gravide kvinder. Der er beskrevet graviditeter med normalt udfald hos kvinder i behandling med cholsyre.

De begrænsede foreliggende data fra dyreforsøg tyder ikke på reproduktionstoksicitet (se pkt 5.3).

Anvendelse af cholsyre under graviditet kan overvejes, hvis lægen skønner, at fordelene for patienten overstiger den mulige risiko.

Amning

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om udskillelse af cholsyre og dets metabolitter i modermælk. De foreliggende data fra dyreforsøg har vist, at cholsyre udskilles i mælk (se pkt. 5.3). Ved terapeutiske doser forventes ikke virkninger på det nyfødte brystbarn, da den systemiske eksponering af den ammende moder for cholsyre er ubetydelig (se pkt. 5.2). Det kan overvejes at anvende cholsyre under amning, hvis lægen finder, at fordelene for patienten overstiger den mulige risiko.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningerne af cholsyre på fertiliteten. Ved terapeutiske doser forventes ingen virkning på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke udført undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Cholsyre påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Behandling med cholsyre medfører sædvanligvis kun lette til moderate bivirkninger hos både voksne og børn; nedenstående tabel angiver de vigtigste iagttagne bivirkninger. Bivirkningerne var forbigående og medførte sædvanligvis ikke ændringer i behandlingen.

Tabel over bivirkninger

Cholsyre har sædvanligvis kun lette til moderate bivirkninger hos både voksne og børn, som det fremgår af følgende tabel, der bygger på de kliniske undersøgelser.

Bivirkningerne er ordnet efter systemorganklasse på følgende måde: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), meget sjælden ($< 1/10\,000$), ikke kendt (kan ikke beregnes af foreliggende data).

Tabellen indeholder desuden bivirkninger, der beskrives i litteraturen, og hvis hyppighed ikke er kendt:

Systemorganklasse i henhold til MedDRA	Foretrukken betegnelse	Hyppighed
<i>Nervesystemet</i>	Let perifer neuropati	Almindelig
<i>Mave-tarmkanalen</i>	Diarré	Almindelig
	Let kvalme	Almindelig
	Let reflux	Almindelig
	Moderat diarré	Almindelig
	Refluxøsofagitis	Almindelig
<i>Lever og galdeveje</i>	Ikterus	Almindelig
	Forhøjede serumtransaminaser	Ikke kendt
	Galdesten	Ikke kendt
<i>Hud og subkutane væv</i>	Hudforandringer	Almindelig
	Pruritus	Ikke kendt
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Utilpashed	Almindelig

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I litteraturen er beskrevet bivirkninger i form af pruritus og forhøjede serumtransaminaser hos et eller to børn, der blev behandlet med høje doser af cholsyre; bivirkningerne forsvandt imidlertid ved dosisreduktion. Diarré vides at forekomme ved overdosering med cholsyre.

Galdesten er beskrevet efter langvarig behandling.

Indberetning af formodede bivirkninger

Indberetning af formodede bivirkninger efter godkendelse af lægemidlet er vigtig. Det giver mulighed for løbende overvågning af lægemidlets benefit/risk-forhold. Sundhedspersoner opfordres til at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er beskrevet episoder med symptomgivende overdosering (eller forhøjet dosisregime), herunder utilsigtet overdosering. De kliniske kendetegn var begrænset til pruritus og diarré. Laboratorietest viste forhøjede serumværdier af gammaglutamyltransferase (GGT), transaminaser og galdesyre. Ved dosisreduktion svandt de kliniske symptomer, og de abnorme laboratorieparametre normaliseredes.

Ved overdosering bør patienten overvåges og behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Galde- og leverbehandling, galdesyrepræparater, ATC-kode: A05AA03

Virkningsmekanisme

Efter administration af cholsyre nedreguleres galdesyresyntesen, og de abnorme galdesyre bliver stærkt reduceret eller forsvinder næsten helt. Samtidig med, at de atypiske galdesyremetabolitter forsvinder, ses en tilsvarende reduktion og normalisering af leverenzymværdierne i serum. Behandling med oral cholsyre stimulerer galdeflow og -udskillelse, hæmmer produktion og akkumulation af hepatotoksiske og kolestatisk galdesyreprækursorer og fremmer fedtoptagelsen uden toksiske bivirkninger ved terapeutiske doser.

Farmakodynamiske virkninger

Medfødte fejl i den primære galdesyresyntese skyldes defekter i de primære enzymer, der katalyserer de vigtigste reaktioner i syntesen af cholsyre og chenodeoxycholsyre. Der er beskrevet flere enzymdefekter i litteraturen. Nogle af de primære defekter er bl.a.:

- Sterol 27-hydroxylasemangel (fremtræder som CTX)
- AMACR-mangel
- CYP7A1-mangel

Behandlingen med eksogen cholsyre har til formål at erstatte den fysiologiske galdesyre ved medfødte fejl i galdesyresyntesen. Cholsyre er hos mennesket en af de primære galdesyre, som essentielle fysiologiske funktioner afhænger af. Formålet med at substituere manglende cholsyre er at genoprette denne galdesyres hovedfunktioner, der består i transport af lipider som blandede miceller, aktivering af co-lipase, fedtfordøjelse og -absorption, absorption af fedtopløselige vitaminer og induktion af galdeflow og dermed forhindre kolestase.

Den farmakodynamiske virkning af cholsyre er feedbackhæmning af syntesen af toksiske biosyntetiske partielle galdesyreprodukter, der dannes ved blokeringer i den normale galdesyresyntese. Cholsyre nedregulerer biosyntesen af galdesyre via aktivering af farnesoid X-receptoren, der bevirker repression af transskriptionen af CYP7A1-genet, der koder for kolesterol-7 α -hydroxylase, som er det hastighedsbegrænsende enzym i galdesyresyntesen. Ved hver af de defekter i primære galdesyre, der

skyldes enzymdefekter i biosyntesen, bevirker fraværet af primære galdesyre, at der opstår kolestase og ureguleret akkumulation af toksiske galdesyreprækursorer. Rationalet for behandling med cholsyre er at forbedre galdeflow og fedtabsorption og genoprette den fysiologiske feedbackhæmning af galdesyresyntesen og således sænke produktionen af toksiske galdesyreprækursorer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Undersøgelse CAC-91-10-10, (undersøgelse af patogenesen af leversygdom hos patienter med medfødte fejl i galdesyremetabolismen) blev udført 1992-2009 med det formål at vurdere den terapeutiske virkning og sikkerhed af cholsyre ved behandling af patienter med manifesterede medfødte fejl i galdesyremetabolismen. Undersøgelsen var åben og urandomiseret og havde én forsøgsarm. I undersøgelsen deltog i alt 85 patienter. Af de 85 patienter havde 52 forstyrrelser i den primære galdesyresyntese, herunder følgende 3 enkeltzymer:

- Sterol 27-hydroxylasemangel (fremtræder som CTX) (n=5)
- AMACR-mangel (n=1)
- CYP7A1-mangel (n=1)

I alt 79 patienter blev behandlet med cholsyre, hvoraf 49 havde en primær enzymdefekt.

Undersøgelse CAC-002-01, (en åben, urandomiseret enkeltcenter-fortsættelsesundersøgelse af cholsyre-kapsler hos patienter med medfødte fejl i galdesyresyntesen) var fortsættelsen af undersøgelse CAC-91-10-10 og begyndte den 1. januar 2010. Undersøgelsen var gennemført den 31. juli 2016. Den havde et åbent, urandomiseret design med en enkelt forsøgsarm og omfattede egnede patienter, der tidligere var blevet behandlet med cholsyre i CAC-91-10-10 og CAC-001-01, samt nydiagnosticerede patienter. I undersøgelsen vurderedes den terapeutiske virkning og sikkerhed af behandlingen med cholsyre hos patienter med medfødte fejl i galdesyremetabolismen. Der deltog i alt 53 patienter, som fik mindst én dosis af cholsyre. Heraf var 22 (42 %) behandlingsnaive, dvs. de fik deres første dosis cholsyre i undersøgelse CAC-002-01. Af disse 53 behandlede patienter havde 41 (77 %) forstyrrelser i den primære galdesyresyntese, herunder sterol 27-hydroxylasemangel (fremtræder som CTX- (n=8) og AMACR-mangel (n=1)

I alle undersøgelserne blev der givet en dosis på 10-15 mg/kg/dag.

Virkingen blev påvist på to måder:

- (a) Behandling med cholsyre resulterer i forbedret leverfunktion, hvilket kan påvises ved bedring i leverfunktionstest,
- (b) *Fast Atom Bombardment-Mass Spectrometry* (FAB-MS)-data viste virkning ved, at cholsyre medførte suppression af de abnorme galdesyre i urinen, der ledte til den oprindelige diagnose.

49 af alle de patienter, der blev behandlet i undersøgelse CAC-91-10-10, havde en enkeltzyimdefekt. Af disse patienter var ca. en fjerdedel på diagnosetidspunktet højst 6 måneder, og ca. en tredjedel var mellem 7 og 36 måneder. I gennemsnit var patienterne i denne undergruppe 3 år gamle ved behandlingens påbegyndelse, og den yngste og ældste var henholdsvis 0 og 14 år.

I undersøgelse CAC-002-01 var patienternes gennemsnitsalder ved baseline 9,0 år med variationsbredde 0,1 til 35,6 år. De berørte patienter har ofte komorbiditet af væsentligt omfang, herunder nedsat CNS-funktion, som ikke behandles ved korrektion af virkningerne af galdesyredefekten.

Af de 49 patienter med en enkeltzyimdefekt, der blev behandlet i undersøgelse CAC-91-10-10 og indgik i sikkerhedsanalysen, fik 42 før og efter behandlingen foretaget mindst én undersøgelse for galdesyre i urinen og leverfunktionstest, højde og vægt indgik i den primære analyse af virkning.

Af de 52 ovennævnte patienter, der indgik i den 17 år lange undersøgelse CAC-91-10-10, afgik de 6 ved døden, 3 viste ingen tegn på behandlingen, 4 udgik af undersøgelsen, 10 blev tabt for opfølgning, og for 1 lykkedes det ikke at skaffe oplysninger.

Af de 41 ovennævnte patienter, der blev behandlet i undersøgelse CAC-002-01 seponerede 13 patienter behandlingen, 8 som følge af bivirkninger, 1 som følge af manglende virkning/tab af virkning, 1 var tabt for opfølgning og 3 trak deres samtykke tilbage.

I undersøgelse CAC-91-10-10 viste analysen af virkning, at cholsyre medførte væsentlig bedring (i form af nedsat) galdesyreudskillelse i urinen hos patienter med enkeltenzymdefekter. Generel bedring i mængden af atypiske galdesyre i urinen sås ligeledes i nogle defektgrupper. Hos patienter med CTX (n=3) var niveauet af galdesyre i urinen ved baseline normalt hos 1 patient og forhøjet hos 2 patienter, forhøjet for alle patienter i analysen med dårligste værdi efter behandling og normalt i den bedste vurdering efter baseline hos alle 3 patienter. Serumtransaminaser var under ULN hos 1 patient, og forhøjet (≥ 2 gange ULN) hos 2 patienter ved baseline, forhøjet hos 2 patienter i analysen med dårligste værdi efter baseline, men under ULN hos alle 3 patienter i analysen med bedste værdi efter behandling.

Analysen af virkning viste ligeledes, at cholsyre medførte signifikant bedring i ALT og AST for patienter stratificeret efter enkeltenzymdefekter. For de primære diagnoser påvistes forbedringer i ALT- og AST-værdierne i nogle defektgrupper.

I undersøgelse CAC-002-01 hos patienter med enkeltenzymdefekter ændrede galdesyre i urinen og serumtransaminaser sig ikke samlet set signifikant fra baseline til dårligste værdi efter baseline. Statistisk signifikante ændringer blev observeret i analysen fra baseline til bedste værdi efter baseline for galdesyre i urinen, med betydelige reduktioner i markante, signifikante og lette anomalier, samt forhøjelser i normale spektre. Der blev også observeret statistisk signifikante forbedringer i serumtransaminaser fra baseline til den bedste analyse efter baseline. Højde og vægt viste tilsvarende forbedringer. Gennemsnitsværdierne af totalbilirubin holdt sig stabile fra baseline til dårligste værdi efter baseline og faldt fra baseline til bedste analyse efter baseline.

Blandt undergruppen af patienter med CTX (n=8) overgik 3 fra CAC-91-10-10, og var i behandling med cholsyre ved undersøgelsens start. De resterende 5 patienter var behandlingsnaive. Niveauet af galdesyre i urinen var normalt hos alle patienter (100 %) ved baseline og ved dårligste vurderinger efter baseline, og hos de fleste patienter (88 %) ved den bedste vurdering efter baseline. 1 patient (12 %) havde en let forhøjelse af galdesyre i urinen ved den bedste vurdering efter baseline. Serumtransaminaser var under ULN hos de fleste patienter (71-100 %) ved baseline, og hos de fleste patienter (86 %) ved den dårligste vurdering efter baseline, og hos alle patienter (100 %) ved den bedste vurdering efter baseline.

Pædiatrisk population

De beskrevne kliniske erfaringer omfatter en patientpopulation med forstyrrelser i syntesen af primære galdesyre, hovedsagelig spædbørn over en måned, børn og unge.

Andre oplysninger

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige omstændigheder", hvilket betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for dette lægemiddel, som følge af sygdommens sjældenhed og af etiske grunde.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling og farmakologiske virkninger af galdesyre såsom cholsyre er hovedsagelig begrænset til det enterohepatiske kredsløb, der omfatter tarmene, vena portae, leveren og galdevejene.

Oralt administreret cholsyre absorberes ved passiv diffusion fra hele mave-tarmkanalen. Eksogen cholsyre vil efter absorption indgå i kroppens pool af galdesyre og gennemløbe en række cyklusser i det enterohepatiske kredsløb. Cholsyre tilføres leveren i portalblodet, hvor den er moderat bundet til

albumin. I leveren ekstraheres cholsyre fra portalblodet ved en række mekanismer bestående i passiv diffusion og transportproteiner. I leveren bliver cholsyre i artsspecifikt omfang amidet med glycin og/eller taurin til en mere hydrofil, konjugeret form. Den konjugerede cholsyre udskilles i galden og føres til tyndtarmen, hvor den sammen med de øvrige komponenter i galden varetager sin hovedfunktion i fordøjelsen. Den konjugerede cholsyre absorberes fra ileum via transportproteiner, føres tilbage til leveren og gennemløber en ny cyklus i det enterohepatiske kredsløb.

Konjugeret cholsyre der ikke absorberes fra ileum, føres til tyktarmen, hvor den kan undergå bakteriel metabolisering, hovedsagelig dekonjugering og 7-dehydroxylering. Dekonjugeret cholsyre og deoxycholsyre (produktet af 7-dehydroxyleringen) absorberes passivt fra tyktarmen og føres med portalblodet tilbage til leveren, hvor den rekonjugeres. Poolen af galdehyrer bliver derved for langt størstedelen opretholdt og gennemløber en række cyklusser under fødeindtagelse. Ikke-absorberet cholsyre udskilles i fæces, enten uændret eller efter dehydroxylering ved bakteriel metabolisering.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført formelle prækliniske sikkerhedsundersøgelser. De tilgængelige data i litteraturen viser imidlertid ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

Et begrænset antal undersøgelser har vist, at oral administration af cholsyre i op til 26 uger ved doser væsentligt over den terapeutiske dosis var veltolereret hos dyr uden dødsfald og uden virkning på kropsvægt eller fødeindtagelse og ikke gav anledning til nævneværdige makroskopiske eller mikroskopiske fund i leveren. I undersøgelser med gentagen dosering er cholsyres hyppigt beskrevne virkninger vægttab, diarré og leverskader med forhøjede transaminaser, hvilket imidlertid anses for at hænge sammen med galdehyremetabolismens farmakologiske virkninger. Der er beskrevet forhøjet levervægt og galdesten i undersøgelser med gentagen dosering, hvor cholsyre blev koadministreret med kolesterol.

Hos rotter sås let forhøjet blodtryk efter 30 dages behandling med cholsyre ved ca. 4 gange den terapeutiske dosis, med forhøjet vasokonstriktorrespons på noradrenalin foruden fald i aldosteron og stigning i kortikosteroider, men der blev ikke iagttaget negative kliniske tegn.

Cholsyre er ikke mutagen, men koadministration af cholsyre med kendte karcinogener har vist større tumordannelse end med det pågældende karcinogen alene. Dette har ført til, at cholsyre er blevet udpeget som tumorigent, hvilket tilskrives hyperproliferation af det kolorektale epitel i tilstedeværelse af sekundære galdehyrer.

Intravenøs administration af en enkelt dosis cholsyre til drægtige får sent i drægtighedsperioden viste systemisk eksponering for cholsyre af fostret uden virkning på hverken moderdyret eller fostret bortset fra en stigning i tidlig læmning. Relevansen af dyreforsøg for sikkerheden af behandling med cholsyre er usikker på grund af den kendte høje variation i galdehyrehomeostase dyrene imellem. Biliære alkoholer og galdehyrer udviser bemærkelsesværdig artsvariation hos dyr.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapselindhold

Cellulose, mikrokrySTALLINSK, silicificeret
Magnesiumstearat

50 mg kapsel

Gelatine

Titaniumdioxid (E171)
Jernoxid, rød (E172)

Printerblæk

Shellac (E904)
Propylenglycol (E1520)
Salmiakspiritus (E527)
Kaliumhydroxid (E525)
Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Efter anbrud af flasken skal lægemidlet anvendes inden tre måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30° C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvid 185 ml HDPE-flaske, induktionsforseglet med 38 mm hvidt børnesikret låg bestående af riflet skruelåg af HDPE foret med induktionsforsegling (karton, voks og aluminiumfolie).

Pakningsstørrelser: 90 kapsler.

6.6 Regler for bortskaffelse

Anvendes til den pædiatriske population

Til spædbørn og børn, som ikke kan synke kapsler, kan kapslerne forsigtigt åbnes, og indholdet blandes op i føde. Til spædbørn kan indholdet blandes med modermælkserstatning, udmalket modermælk eller frugtmos, og til børn under seks år blandes i f.eks. kartoffelmos eller æblemos. Blandingen skal gives straks efter tilberedningen. Iblandingen af kapslens indhold skal skjule ubehagelig smag som følge af, at kapslerne åbnes, men der foreligger ikke oplysninger om forlidelighed eller velsmag. Kapselindholdet vil forblive til stede som fine korn i mælken eller maden.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER)

EU/1/13/895/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

20 November 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<{DD måned ÅÅÅÅ}>

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kolbam, hårde kapsler, 250 mg.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 250 mg cholsyre.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsler, hårde.

250 mg kapsel: Kapselstørrelse 0 med hvid overdel og hvid underdel (sort aftryk "ASK002" og "250 mg"). Kapslerne indeholder et hvidt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kolbam er indiceret til behandling af medfødte fejl i den primære galdesyresyntese som følge af sterol 27-hydroxylase (fremtræder som cerebrotendinøs xanthomatose, CTX)-mangel, 2- (eller α -) methylacyl-CoA-racemase-(AMACR)-mangel eller kolesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1)-mangel hos spædbørn, børn og unge i alderen 1 måned til 18 år samt hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres og monitoreres af læger, herunder pædiatere, med erfaring i behandling af disse specifikke mangler.

Dosering

Den anbefalede dosering af cholsyre til behandling af medfødte fejl i den primære galdesyresyntese er 10-15 mg/kg/dag, enten som en enkeltdosis eller fordelt på flere doser, både til voksne og pædiatriske patienter. Dosis bør efterfølgende titreres til ønsket virkning, men bør ikke overstige 15 mg/kg/dag.

Er den beregnede dosis ikke et multiplum af 50, vælges nærmeste dosis lavere end den maksimale dosis på 15 mg/kg/dag, forudsat at den er tilstrækkelig til at undertrykke galdesyre i urinen. Hvis ikke, vælges nærmeste højere dosis.

I det første år bør patienterne initialt monitoreres hver 3. måned, i de følgende tre år hver 6. måned, og derefter én gang årligt. Ved vedvarende manglende terapeutisk respons på monoterapi med cholsyre bør andre behandlingsmuligheder overvejes (se pkt. 4.4).

Ved behandlingsstart og dosisjustering bør galdesyreindholdet i serum og urin monitoreres nøje ved at anvende en egnet analytisk teknik. Der bør foretages bestemmelse af koncentrationerne af de abnorme

galdesyremetabolitter, der efterfølgende dannes. Der bør vælges den laveste dosis af cholsyre, som effektivt bringer galdesyremetabolitterne så tæt på nul som muligt.

Patienter, der tidligere er behandlet med andre galdesyre eller andre cholsyrepræparater, bør overvåges tæt på samme måde under initiering af behandling med Kolbam. Dosis tilpasses i henhold hertil som beskrevet ovenfor.

Også leverparametrene bør overvåges. Hvis serumværdierne af gammaglutamyltransferase (GGT), alaninaminotransferase (ALT) og/eller serumgaldesyre samtidig er over normalværdierne, kan det være tegn på overdosering. Ved initiering af behandling med cholsyre er iagttaget forbigående forhøjede transaminaser, som dog ikke nødvendiggør dosisreduktion, hvis gamma-GT ikke er forhøjet og serumværdierne af galdesyre er faldende eller inden for normalområdet.

Efter initieringsperioden foretages bestemmelse af galdesyre i serum og/eller urin (ved at anvende en egnet analytisk teknik) mindst én gang årligt, og dosis tilpasses i henhold hertil. I perioder med hurtig vækst, sygdom eller graviditet foretages supplerende eller hyppigere undersøgelser til monitorering af behandlingen (se pkt. 4.6).

Særlige populationer

Patienter med familiær hypertriglyceridæmi

Patienter med nydiagnosticeret eller familiær hypertriglyceridæmi må forventes at absorbere cholsyre dårligt fra tarmen. Til patienter med familiær hypertriglyceridæmi skal dosis af cholsyre fastlægges og om nødvendigt tilpasses, idet dosisforøgelse kan være nødvendig for at undertrykke galdesyre i urinen (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

cholsyre sikkerhed og virkning hos nyfødte børn (under 1 måned) er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre patienter (> 65 år)

cholsyre sikkerhed og virkning hos ældre patienter er ikke fastlagt. Der foreligger ingen data.

Nyrefunktionsnedsættelse

Der foreligger ingen data for patienter med nedsat nyrefunktion. Sådanne patienter bør imidlertid overvåges omhyggeligt, og dosis af cholsyre titreres individuelt.

Nedsat leverfunktion

De fleste patienter med medfødte defekter i galdesyremetabolismen havde på diagnosetidspunktet nogen leverfunktionsnedsættelse; hos størstedelen resulterede behandlingen i, at leverfunktionsnedsættelsen bedredes eller svandt. Dosis af cholsyre bør tilpasses individuelt.

Der foreligger ingen data om behandling med cholsyre hos patienter med medfødte defekter i galdesyremetabolismen og leverfunktionsnedsættelse uden sammenhæng med den primære sygdom. I mangel af kliniske erfaringer med disse patienter kan der ikke gives anbefalinger for dosisjustering. Patienter, der er i behandling med cholsyre og har nedsat leverfunktion uden sammenhæng med den primære sygdom, bør overvåges tæt.

Administration

Det anbefales, at cholsyre indtages sammen med et måltid (se pkt. 4.5) på omtrent samme klokkeslæt hver dag, morgen og/eller aften. Kapslerne skal synkes hele med vand.

Til spædbørn og børn, som ikke kan synke kapsler, kan kapslerne åbnes, og indholdet opblandes i modernælkserstatning eller juice. Se pkt. 6.6 for yderligere oplysninger.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anvendelse samtidig med phenobarbital (se pkt. 4,5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Behandling med cholsyre bør seponeres, hvis der forekommer abnorm levercellefunktion, målt ved protrombintid, som ikke bedres efter 3 måneders behandling med cholsyre. Samtidig bør der ses et fald i urinens totalindhold af galdesyre.

Ved klare tegn på svært leversvigt bør behandlingen seponeres tidligere.

Familiær hypertriglyceridæmi

Patienter med nydiagnosticeret hypertriglyceridæmi eller med familiær hypertriglyceridæmi kan have nedsat cholsyreabsorption fra tarmen. Ved familiær hypertriglyceridæmi skal dosis af cholsyre fastlægges og tilpasses efter behov (se pkt. 4.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser med cholsyre og samtidigt administrerede lægemidler eller fødemidler.

Phenobarbital er påvist at øge poolstørrelsen og omsætningen af cholsyre og virker derfor antagonistisk på den ønskede terapeutiske virkning af cholsyre. Phenobarbital er derfor kontraindiceret ved behandling med cholsyre (se pkt. 4.3).

Lægemiddelinteraktioner med cholsyre omfatter hovedsagelig lægemidler, der kan blokere det enterohepatiske kredsløb af galdesyre såsom sekvestreringsmidlerne colestyramin, colestipol og colesevelam. Aluminiumbaserede antacida er påvist at adsorbere galdesyre *in vitro* og må forventes at nedsætte koncentrationerne af cholsyre på samme måde som galdesyresekvestranter. Ved behov for et præparat indeholdende et af disse stoffer skal dette tages mindst 5 timer før eller efter cholsyre.

Ciclosporin ændrer cholsyres farmakokinetik ved at hæmme den hepatiske optagelse og hepatobiliære sekretion af galdesyre og ændrer desuden dens farmakodynamik ved at hæmme kolesterol-7 α -hydroxylase. Koadministration bør undgås. Hvis administration af ciclosporin anses for nødvendig, bør galdesyreindholdet overvåges tæt, og dosis af cholsyre justeres i henhold hertil.

Østrogener, orale antikonceptiva og clofibrat (og muligvis andre lipidsænkende stoffer), øger den hepatiske kolesterolsekretion, og fremmer dannelse af kolesterolgaldesten og modvirker derved virkningen af cholsyre. Ethvert lægemiddel, der medvirker til kolestase ved at hæmme transportproteiner, kan ved koadministration nedsætte virkningen af cholsyre. I sådanne tilfælde bør koncentrationen af cholsyre i serum/galde overvåges tæt, og dosis tilpasses i henhold hertil.

Virkningen af fødeindtagelse på cholsyres biotilgængelighed er ikke undersøgt. Teoretisk kan administration sammen med et måltid tænkes at øge cholsyres biotilgængelighed og forbedre tolerabiliteten. Det anbefales, at cholsyre indtages sammen med et måltid (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger kun begrænsede data om anvendelse af cholsyre hos gravide kvinder. Der er beskrevet graviditeter med normalt udfald hos kvinder i behandling med cholsyre.

De begrænsede foreliggende data fra dyreforsøg tyder ikke på reproduktionstoksicitet (se pkt 5.3).

Anvendelse af cholsyre under graviditet kan overvejes, hvis lægen skønner, at fordelene for patienten overstiger den mulige risiko.

Amning

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om udskillelse af cholsyre og dets metabolitter i modermælk. De foreliggende data fra dyreforsøg har vist, at cholsyre udskilles i mælk (se pkt. 5.3). Ved terapeutiske doser forventes ikke virkninger på det nyfødte brystbarn, da den systemiske eksponering af den ammende moder for cholsyre er ubetydelig (se pkt. 5.2). Det kan overvejes at anvende cholsyre under amning, hvis lægen finder, at fordelene for patienten overstiger den mulige risiko.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningerne af cholsyre på fertiliteten. Ved terapeutiske doser forventes ingen virkning på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke udført undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Cholsyre påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Behandling med cholsyre medfører sædvanligvis kun lette til moderate bivirkninger hos både voksne og børn; nedenstående tabel angiver de vigtigste iagttagne bivirkninger. Bivirkningerne var forbigående og medførte sædvanligvis ikke ændringer i behandlingen.

Tabel over bivirkninger

Cholsyre har sædvanligvis kun lette til moderate bivirkninger hos både voksne og børn, som det fremgår af følgende tabel, der bygger på de kliniske undersøgelser.

Bivirkningerne er ordnet efter systemorganklasse på følgende måde: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), meget sjælden ($< 1/10\,000$), ikke kendt (kan ikke beregnes af foreliggende data).

Tabellen indeholder desuden bivirkninger, der beskrives i litteraturen, og hvis hyppighed ikke er kendt:

Systemorganklasse i henhold til MedDRA	Foretrukken betegnelse	Hyppighed
<i>Nervesystemet</i>	Let perifer neuropati	Almindelig
<i>Mave-tarmkanalen</i>	Diarré	Almindelig
	Let kvalme	Almindelig
	Let reflux	Almindelig
	Moderat diarré	Almindelig
	Refluxøsofagitis	Almindelig
<i>Lever og galdeveje</i>	Ikterus	Almindelig
	Forhøjede serumtransaminaser	Ikke kendt
	Galdesten	Ikke kendt
<i>Hud og subkutane væv</i>	Hudforandringer	Almindelig
	Pruritus	Ikke kendt
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Utilpashed	Almindelig

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I litteraturen er beskrevet bivirkninger i form af pruritus og forhøjede serumtransaminaser hos et eller to børn, der blev behandlet med høje doser af cholsyre; bivirkningerne forsvandt imidlertid ved dosisreduktion. Diarré vides at forekomme ved overdosering med cholsyre.

Galdesten er beskrevet efter langvarig behandling.

Indberetning af formodede bivirkninger

Indberetning af formodede bivirkninger efter godkendelse af lægemidlet er vigtig. Det giver mulighed for løbende overvågning af lægemidlets benefit/risk-forhold. Sundhedspersoner opfordres til at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er beskrevet episoder med symptomgivende overdosering (eller forhøjet dosisregime), herunder utilsigtet overdosering. De kliniske kendetegn var begrænset til pruritus og diarré. Laboratorietest viste forhøjede serumværdier af gammaglutamyltransferase (GGT), transaminaser og galdesyrer. Ved dosisreduktion svandt de kliniske symptomer, og de abnorme laboratorieparametre normaliseredes.

Ved overdosering bør patienten overvåges og behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Galde- og leverbehandling, galdesyrepræparater, ATC-kode: A05AA03

Virkningsmekanisme

Efter administration af cholsyre nedreguleres galdesyresyntesen, og de abnorme galdesyrer bliver stærkt reduceret eller forsvinder næsten helt. Samtidig med, at de atypiske galdesyremetabolitter forsvinder, ses en tilsvarende reduktion og normalisering af leverenzymværdierne i serum. Behandling med oral cholsyre stimulerer galdeflow og -udskillelse, hæmmer produktion og akkumulation af hepatotoksiske og kolestatisk galdesyreprækursorer og fremmer fedtoptagelsen uden toksiske bivirkninger ved terapeutiske doser.

Farmakodynamiske virkninger

Medfødte fejl i den primære galdesyresyntese skyldes defekter i de primære enzymer, der katalyserer de vigtigste reaktioner i syntesen af cholsyre og chenodeoxycholsyre. Der er beskrevet flere enzymdefekter i litteraturen. Nogle af de primære defekter er bl.a.:

- Sterol 27-hydroxylasemangel (fremtræder som CTX)
- AMACR-mangel
- CYP7A1-mangel

Behandlingen med eksogen cholsyre har til formål at erstatte den fysiologiske galdesyre ved medfødte fejl i galdesyresyntesen. Cholsyre er hos mennesket en af de primære galdesyrer, som essentielle fysiologiske funktioner afhænger af. Formålet med at substituere manglende cholsyre er at genoprette denne galdesyres hovedfunktioner, der består i transport af lipider som blandede miceller, aktivering af co-lipase, fedtfordøjelse og -absorption, absorption af fedtopløselige vitaminer og induktion af galdeflow og dermed forhindre kolestase.

Den farmakodynamiske virkning af cholsyre er feedbackhæmning af syntesen af toksiske biosyntetiske partielle galdesyreprodukter, der dannes ved blokeringer i den normale galdesyresyntese. Cholsyre nedregulerer biosyntesen af galdesyrer via aktivering af farnesoid X-receptoren, der bevirker repression af transskriptionen af CYP7A1-genet, der koder for kolesterol-7 α -hydroxylase, som er det hastighedsbegrænsende enzym i galdesyresyntesen. Ved hver af de defekter i primære galdesyrer, der

skyldes enzymdefekter i biosyntesen, bevirker fraværet af primære galdesyre, at der opstår kolestase og ureguleret akkumulation af toksiske galdesyreprækursorer. Rationalet for behandling med cholsyre er at forbedre galdeflow og fedtabsorption og genoprette den fysiologiske feedbackhæmning af galdesyresyntesen og således sænke produktionen af toksiske galdesyreprækursorer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Undersøgelse CAC-91-10-10, (undersøgelse af patogenesen af leversygdom hos patienter med medfødte fejl i galdesyremetabolismen) blev udført 1992-2009 med det formål at vurdere den terapeutiske virkning og sikkerhed af cholsyre ved behandling af patienter med manifesterede medfødte fejl i galdesyremetabolismen. Undersøgelsen var åben og urandomiseret og havde én forsøgsarm. I undersøgelsen deltog i alt 85 patienter. Af de 85 patienter havde 52 forstyrrelser i den primære galdesyresyntese, herunder følgende 3 enkeltzymer:

- Sterol 27-hydroxylasemangel (fremtræder som CTX) (n=5)
- AMACR-mangel (n=1)
- CYP7A1-mangel (n=1)

I alt 79 patienter blev behandlet med cholsyre, hvoraf 49 havde en primær enzymdefekt.

Undersøgelse CAC-002-01, (en åben, urandomiseret enkeltcenter-fortsættelsesundersøgelse af cholsyre-kapsler hos patienter med medfødte fejl i galdesyresyntesen) var fortsættelsen af undersøgelse CAC-91-10-10 og begyndte den 1. januar 2010. Undersøgelsen var gennemført den 31. juli 2016. Den havde et åbent, urandomiseret design med en enkelt forsøgsarm og omfattede egnede patienter, der tidligere var blevet behandlet med cholsyre i CAC-91-10-10 og CAC-001-01, samt nydiagnosticerede patienter. I undersøgelsen vurderedes den terapeutiske virkning og sikkerhed af behandlingen med cholsyre hos patienter med medfødte fejl i galdesyremetabolismen. Der deltog i alt 53 patienter, som fik mindst én dosis af cholsyre. Heraf var 22 (42 %) behandlingsnaive, dvs. de fik deres første dosis cholsyre i undersøgelse CAC-002-01. Af disse 53 behandlede patienter havde 41 (77 %) forstyrrelser i den primære galdesyresyntese, herunder sterol 27-hydroxylasemangel (fremtræder som CTX- (n=8) og AMACR-mangel (n=1)

I alle undersøgelserne blev der givet en dosis på 10-15 mg/kg/dag.

Virkingen blev påvist på to måder:

- (a) Behandling med cholsyre resulterer i forbedret leverfunktion, hvilket kan påvises ved bedring i leverfunktionstest,
- (b) *Fast Atom Bombardment-Mass Spectrometry* (FAB-MS)-data viste virkning ved, at cholsyre medførte suppression af de abnorme galdesyre i urinen, der ledte til den oprindelige diagnose.

49 af alle de patienter, der blev behandlet i undersøgelse CAC-91-10-10, havde en enkeltzymsdefekt. Af disse patienter var ca. en fjerdedel på diagnosetidspunktet højst 6 måneder, og ca. en tredjedel var mellem 7 og 36 måneder. I gennemsnit var patienterne i denne undergruppe 3 år gamle ved behandlingens påbegyndelse, og den yngste og ældste var henholdsvis 0 og 14 år.

I undersøgelse CAC-002-01 var patienternes gennemsnitsalder ved baseline 9,0 år med variationsbredde 0,1 til 35,6 år. De berørte patienter har ofte komorbiditet af væsentligt omfang, herunder nedsat CNS-funktion, som ikke behandles ved korrektion af virkningerne af galdesyredefekten.

Af de 49 patienter med en enkeltzymsdefekt, der blev behandlet i undersøgelse CAC-91-10-10 og indgik i sikkerhedsanalysen, fik 42 før og efter behandlingen foretaget mindst én undersøgelse for galdesyre i urinen og leverfunktionstest, højde og vægt indgik i den primære analyse af virkning.

Af de 52 ovennævnte patienter, der indgik i den 17 år lange undersøgelse CAC-91-10-10, afgik de 6 ved døden, 3 viste ingen tegn på behandlingen, 4 udgik af undersøgelsen, 10 blev tabt for opfølgning, og for 1 lykkedes det ikke at skaffe oplysninger.

Af de 41 ovennævnte patienter, der blev behandlet i undersøgelse CAC-002-01 seponerede 13 patienter behandlingen, 8 som følge af bivirkninger, 1 som følge af manglende virkning/tab af virkning, 1 var tabt for opfølgning og 3 trak deres samtykke tilbage.

I undersøgelse CAC-91-10-10 viste analysen af virkning, at cholsyre medførte væsentlig bedring (i form af nedsat) galdesyreudskillelse i urinen hos patienter med enkeltenzymdefekter. Generel bedring i mængden af atypiske galdesyurer i urinen sås ligeledes i nogle defektgrupper. Hos patienter med CTX (n=3) var niveauet af galdesyurer i urinen ved baseline normalt hos 1 patient og forhøjet hos 2 patienter, forhøjet for alle patienter i analysen med dårligste værdi efter behandling og normalt i den bedste vurdering efter baseline hos alle 3 patienter. Serumtransaminaser var under ULN hos 1 patient, og forhøjet (≥ 2 gange ULN) hos 2 patienter ved baseline, forhøjet hos 2 patienter i analysen med dårligste værdi efter baseline, men under ULN hos alle 3 patienter i analysen med bedste værdi efter behandling.

Analysen af virkning viste ligeledes, at cholsyre medførte signifikant bedring i ALT og AST for patienter stratificeret efter enkeltenzymdefekter. For de primære diagnoser påvistes forbedringer i ALT- og AST-værdierne i nogle defektgrupper.

I undersøgelse CAC-002-01 hos patienter med enkeltenzymdefekter ændrede galdesyurer i urinen og serumtransaminaser sig ikke samlet set signifikant fra baseline til dårligste værdi efter baseline. Statistisk signifikante ændringer blev observeret i analysen fra baseline til bedste værdi efter baseline for galdesyurer i urinen, med betydelige reduktioner i markante, signifikante og lette anomalier, samt forhøjelser i normale spektre. Der blev også observeret statistisk signifikante forbedringer i serumtransaminaser fra baseline til den bedste analyse efter baseline. Højde og vægt viste tilsvarende forbedringer. Gennemsnitsværdierne af totalbilirubin holdt sig stabile fra baseline til dårligste værdi efter baseline og faldt fra baseline til bedste analyse efter baseline.

Blandt undergruppen af patienter med CTX (n=8) overgik 3 fra CAC-91-10-10, og var i behandling med cholsyre ved undersøgelsens start. De resterende 5 patienter var behandlingsnaive. Niveauet af galdesyurer i urinen var normalt hos alle patienter (100 %) ved baseline og ved dårligste vurderinger efter baseline, og hos de fleste patienter (88 %) ved den bedste vurdering efter baseline. 1 patient (12 %) havde en let forhøjelse af galdesyurer i urinen ved den bedste vurdering efter baseline. Serumtransaminaser var under ULN hos de fleste patienter (71-100 %) ved baseline, og hos de fleste patienter (86 %) ved den dårligste vurdering efter baseline, og hos alle patienter (100 %) ved den bedste vurdering efter baseline.

Pædiatrisk population

De beskrevne kliniske erfaringer omfatter en patientpopulation med forstyrrelser i syntesen af primære galdesyurer, hovedsagelig spædbørn over en måned, børn og unge.

Andre oplysninger

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige omstændigheder", hvilket betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for dette lægemiddel, som følge af sygdommens sjældenhed og af etiske grunde.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling og farmakologiske virkninger af galdesyurer såsom cholsyre er hovedsagelig begrænset til det enterohepatiske kredsløb, der omfatter tarmene, vena portae, leveren og galdevejene.

Oralt administreret cholsyre absorberes ved passiv diffusion fra hele mave-tarmkanalen. Eksogen cholsyre vil efter absorption indgå i kroppens pool af galdesyurer og gennemløbe en række cyklusser i det enterohepatiske kredsløb. Cholsyre tilføres leveren i portalblodet, hvor den er moderat bundet til

albumin. I leveren ekstraheres cholsyre fra portalblodet ved en række mekanismer bestående i passiv diffusion og transportproteiner. I leveren bliver cholsyre i artsspecifikt omfang amidet med glycin og/eller taurin til en mere hydrofil, konjugeret form. Den konjugerede cholsyre udskilles i galden og føres til tyndtarmen, hvor den sammen med de øvrige komponenter i galden varetager sin hovedfunktion i fordøjelsen. Den konjugerede cholsyre absorberes fra ileum via transportproteiner, føres tilbage til leveren og gennemløber en ny cyklus i det enterohepatiske kredsløb.

Konjugeret cholsyre der ikke absorberes fra ileum, føres til tyktarmen, hvor den kan undergå bakteriel metabolisering, hovedsagelig dekonjugering og 7-dehydroxylering. Dekonjugeret cholsyre og deoxycholsyre (produktet af 7-dehydroxyleringen) absorberes passivt fra tyktarmen og føres med portalblodet tilbage til leveren, hvor den rekonjugeres. Poolen af galdehyrer bliver derved for langt størstedelen opretholdt og gennemløber en række cyklusser under fødeindtagelse. Ikke-absorberet cholsyre udskilles i fæces, enten uændret eller efter dehydroxylering ved bakteriel metabolisering.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført formelle prækliniske sikkerhedsundersøgelser. De tilgængelige data i litteraturen viser imidlertid ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

Et begrænset antal undersøgelser har vist, at oral administration af cholsyre i op til 26 uger ved doser væsentligt over den terapeutiske dosis var veltolereret hos dyr uden dødsfald og uden virkning på kropsvægt eller fødeindtagelse og ikke gav anledning til nævneværdige makroskopiske eller mikroskopiske fund i leveren. I undersøgelser med gentagen dosering er cholsyres hyppigt beskrevne virkninger vægttab, diarré og leverskader med forhøjede transaminaser, hvilket imidlertid anses for at hænge sammen med galdehyremetabolismens farmakologiske virkninger. Der er beskrevet forhøjet levervægt og galdesten i undersøgelser med gentagen dosering, hvor cholsyre blev koadministreret med kolesterol.

Hos rotter sås let forhøjet blodtryk efter 30 dages behandling med cholsyre ved ca. 4 gange den terapeutiske dosis, med forhøjet vasokonstriktorrespons på noradrenalin foruden fald i aldosteron og stigning i kortikosteroider, men der blev ikke iagttaget negative kliniske tegn.

Cholsyre er ikke mutagen, men koadministration af cholsyre med kendte karcinogener har vist større tumordannelse end med det pågældende karcinogen alene. Dette har ført til, at cholsyre er blevet udpeget som tumorigent, hvilket tilskrives hyperproliferation af det kolorektale epitel i tilstedeværelse af sekundære galdehyrer.

Intravenøs administration af en enkelt dosis cholsyre til drægtige får sent i drægtighedsperioden viste systemisk eksponering for cholsyre af fostret uden virkning på hverken moderdyret eller fostret bortset fra en stigning i tidlig læmning. Relevansen af dyreforsøg for sikkerheden af behandling med cholsyre er usikker på grund af den kendte høje variation i galdehyrehomeostase dyrene imellem. Biliære alkoholer og galdehyrer udviser bemærkelsesværdig artsvariation hos dyr.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Cellulose, mikrokrySTALLINSK, silicificeret
Magnesiumstearat

250 mg kapsel

Gelatine

Titaniumdioxid (E171)

Printerblæk

Shellac (E904)

Propylenglycol (E1520)

Salmiakspiritus (E527)

Kaliumhydroxid (E525)

Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Efter anbrud af flasken skal lægemidlet anvendes inden tre måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30° C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvid 185 ml HDPE-flaske, induktionsforseglet med 38 mm hvidt børnesikret låg bestående af riflet skrue-låg af HDPE foret med induktionsforsegling (karton, voks og aluminiumfolie).

Pakningsstørrelser: 90 kapsler.

6.6 Regler for bortskaffelse

Anvendes til den pædiatriske population

Til spædbørn og børn, som ikke kan synke kapsler, kan kapslerne forsigtigt åbnes, og indholdet blandes op i føde. Til spædbørn kan indholdet blandes med modermælkserstatning, udmalket modermælk eller frugtmos, og til børn under seks år straks blandes i f.eks. kartoffelmos eller æblemos. Blandingen skal gives straks efter tilberedningen. Iblandingen af kapslens indhold skal skjule ubehagelig smag som følge af, at kapslerne åbnes, men der foreligger ikke oplysninger om forlidelighed eller velsmag. Kapselindholdet vil forblive til stede som fine korn i mælken eller maden.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/13/895/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

20 November 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<{DD måned ÅÅÅÅ}>

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Frankrig

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2)

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger (PSUR'er)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender den første PSUR for dette lægemiddel inden for seks måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD-listen), som fastsat i artikel 107c(7) i direktiv 2001/83/EC og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de lægemiddelovervågningsaktiviteter og -tiltag, der er fastsat i den vedtagne risikostyringsplan, som fremgår af modul 1.8.2 af markedsføringstilladelsen, samt alle efterfølgende vedtagne ajourføringer af risikostyringsplanen.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Før markedsføring i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen træffe aftale om det endelige uddannelsesprogram med de nationale kompetente myndigheder. Indehaveren af markedsføringstilladelsen sørger for, at alle læger, der forventes at ordinere produktet, ved lanceringen får udleveret information om korrekt og sikker anvendelse af produktet.

Informationsmaterialet for læger skal indeholde følgende hovedelementer:

- Produktresumé
- Oplysninger om:
 - Beregning af korrekt dosis og nødvendigheden af at instruere omsorgsgivere om, hvordan produktet administreres korrekt
 - Symptomer og tegn på overdosis og behandlingen heraf

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en godkendelse under særlige omstændigheder, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme udføre følgende foranstaltninger/tiltag:

Beskrivelse	Tidsfrist
Overvågning af den langsigtede sikkerhed og virkning hos patienter behandlet med Kolbam gennem et patientregister, som nærmere beskrives i risikostyringsplanen. Registret skal overvåge akkumulerende data om sikkerheden og virkningen til behandling af medfødte fejl i galdesyntesen hos spædbørn, børn, unge og voksne som følge af sterol 27-hydroxylase (manifesteret som cerebrotendinøs xanthomatose, CTX), 2- (eller α -) methylacyl-CoA racemase (AMACR) og kolesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) mangel. Oplysninger om rekrutteringsforløbet for registret skal forelægges sammen med PSUR og årlige revurderinger. Forløbet og resultaterne fra databasen skal danne grundlag for de årlige revurderinger af Kolbam's benefit/risk-profil.	- PSUR - Årlige revurderinger

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kolbam, hårde kapsler, 50 mg
cholsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 50 mg cholsyre

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsler, hårde.
90 kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke tygges.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30° C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
Anvendes senest tre måneder efter anbrud.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel skal returneres til apoteket til bortskaffelse

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/895/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Kolbam 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kolbam, hårde kapsler, 50 mg
cholsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 50 mg cholsyre

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsler, hårde.
90 kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke tygges.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30° C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
Anvendes senest tre måneder efter anbrud.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel skal returneres til apoteket til bortskaffelse

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/895/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kolbam, hårde kapsler, 250 mg
cholsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 250 mg cholsyre

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDLEFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsler, hårde.
90 kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke tygges.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30° C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
Anvendes senest tre måneder efter anbrud.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel skal returneres til apoteket til bortskaffelse

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/895/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Kolbam 250 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kolbam, hårde kapsler, 250 mg
cholsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 250 mg cholsyre

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsler, hårde.
90 kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke tygges.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30° C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
Anvendes senest tre måneder efter anbrud.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel skal returneres til apoteket til bortskaffelse

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/895/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

Kolbam, hårde kapsler, 50 mg
Kolbam, hårde kapsler, 250 mg
cholsyre

▼ Dette lægemiddel er under supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan medvirke ved at indberette om eventuelle bivirkninger, som du får. Sidst i afsnit 4 er det beskrevet, hvordan du kan indberette bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Hvis du får bivirkninger, skal du sige det til lægen eller på apoteket eller til sundhedspersonalet. Dette gælder også bivirkninger, der ikke fremgår af denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Kolbam
3. Sådan skal du bruge Kolbam
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Kolbam indeholder det aktive stof cholsyre.

I kroppen dannes cholsyre naturligt i leveren og er en del af galden, en væske, der medvirker til fordøjelse og optagelse af fedtstoffer og vitaminer fra føden. Cholsyre fremmer desuden normal vækst hos børn. Patienter med sygdomme med medfødte fejl i galdehyntesen kan ikke danne cholsyre og galde på normal måde. Dette medfører dannelse og ophobning af abnorme stoffer, der kan skade leveren.

Kolbam anvendes til behandling af disse medfødte fejl i galdehyntesen. Ved at erstatte den manglende cholsyre stimulerer det den normale galdeproduktion og forhindrer ophobningen af de abnorme stoffer i leveren. Hos børn fremmer behandling med cholsyre under opvæksten den normale udvikling af lever og galdeveje.

Kolbam kan anvendes fra en alder af 1 måned, og patienter med disse sygdomme har behov for behandling resten af livet.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE Kolbam

Tag ikke Kolbam

- hvis du er allergisk over for cholsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i Kolbam (angivet i afsnit 6)
- hvis du tager phenobarbital, som er et lægemiddel mod epilepsi. Se under ”Brug af anden medicin sammen med Kolbam”

Advarsler og forsigtighedsregler

Under behandlingen vil lægen tage en række prøver af blod og urin på forskellige tidspunkter for at se, hvordan din krop håndterer lægemidlet, og for at beregne den dosis, du har behov for. Der skal tages prøver oftere, hvis du vokser hurtigt, er syg eller gravid.

Hvis du har sygdommen familiær hypertriglyceridæmi, kan lægen finde det nødvendigt at forhøje din dosis af cholsyre.

Lægen vil fortælle dig det, hvis du af en eller anden grund skal stoppe med behandlingen med cholsyre.

Børn

Cholsyre er ikke undersøgt for sikkerhed og virkning hos spædbørn under 1 måned.

Ældre:

Cholsyre er ikke undersøgt for sikkerhed og virkning hos personer over 65 år.

Brug af anden medicin sammen med Kolbam

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin, har gjort det for nylig eller påtænker at gøre det.

Phenobarbital kan standse virkningen af cholsyre. Tag ikke phenobarbital, når du får cholsyre. Se ovenfor under ”Tag ikke Kolbam”.

Ciclosporin kan påvirke koncentrationen af cholsyre. Hvis lægen finder det nødvendigt, at du fortsætter med at få ciclosporin, vil han nøje overvåge indholdet af galdesyre i blod og urin og afpasse din dosis af cholsyre derefter.

Kolesterolsænkende lægemidler såsom colestyramin, colestipol eller colesevelam kan påvirke optagelsen af cholsyre, hvilket ligeledes gælder visse aluminiumholdige syreneutraliserende midler (f.eks. midler mod fordøjelsesbesvær). Lægen vil instruere dig om, at du skal tage cholsyre mindst 5 timer før eller efter anden medicin.

Nedenfor er angivet nogle af de lægemidler, der påvirker den måde, Kolbamvirker på:

- østrogen
- P-piller
- lipidsænkende lægemidler såsom clofibrat

Disse lægemidler øger kolesterolproduktionen i leveren og forhindrer derved cholsyre i at virke korrekt.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Hvis du er gravid, kan det overvejes at anvende cholsyre, hvis lægen finder, at fordelene for dig overstiger den mulige risiko. Spørg lægen.

Du kan fortsætte med at amme dit barn, mens du er i behandling med cholsyre, da indholdet i modermælk anses for at være for lavt til at kunne skade dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel forventes ikke at påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE Kolbam

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er baseret på din legemsvægt (10-15 mg per kg), enten som en enkelt dosis, én gang dagligt, eller fordelt på to doser, en om morgenen og en om aftenen. Lægen vil fortælle dig, hvor mange kapsler du skal tage, og hvornår du skal tage dem.

Det anbefales at tage kapslerne med et måltid, da det kan fremme virkningen af cholsyre og mindsker sandsynligheden for diarré.

Anvendelse til børn

Til spædbørn og børn, der ikke kan synke kapsler, skal du åbne kapslen ved at vride den forsigtigt og hælde indholdet i modermælkserstatning, udmalket modermælk eller frugtmos i en ren skål. Blandingen skal gives straks efter tilberedning.

Ved at blande kapselindholdet med føde skulle ubehagelig smag fra lægemidlet kunne undgås. Kapselindholdet vil forblive til stede som fine korn i mælken eller maden.

Det er vigtigt, at hele kapslens indhold gives til spædbarnet eller det lille barn, der ikke kan synke hele kapsler. Hvis barnet spytter noget af lægemidlet ud eller ikke vil have det, skal du prøve at give det igen.

Anvendelse til voksne

Synk hver kapsel hel med vand, enten lige før eller lige efter et måltid. Tyg ikke kapslen. Tag ikke flere kapsler, end lægen har sagt til dig.

Hvis du har taget for meget Kolbam

Cholsyre vil næppe medføre alvorlige bivirkninger, men forhør dig hos lægen, hvis du eller dit barn har taget mere end den mængde, der er ordineret.

Hvis du har glemt at tage Kolbam

Tag næste dosis så snart du kommer i tanker om det, forudsat at der er mere end 12 timer til næste dosis. Tag aldrig en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Kolbam

Dette lægemiddel er beregnet til langtidsbehandling. Hvis du holder op med at tage det, kan der igen blive ophobet abnorme stoffer i din galde i en mængde som før du kom i behandling. Dette kan beskadige din lever.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide om brugen af lægemidlet.

4. BIVIRKNINGER

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos indtil 1 ud af 10 behandlede)

- halsbrand (ved tilbageløb fra mavesækken)

- diarré
- utilpashed
- gulfarvning af huden (ikterus)
- hudforandringer
- let kvalme
- stikken og prikken (let perifer neuropati)

Bivirkninger med ukendt hyppighed (kan ikke vurderes ud fra de foreliggende oplysninger):

- Forhøjede leverenzymmer (serumtransaminaser)
- Galdesten
- Let kløe (pruritus)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. OPBEVARING

Opbevar Kolbam utilgængeligt for børn.

Brug ikke Kolbam efter den udløbsdato, der står på pakningen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 30° C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Anvendes senest tre måneder efter anbrud.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Dette vil medvirke til at skåne miljøet.

6. PAKNINGSSTØRRELSER OG YDERLIGERE OPLYSNINGER

Kolbam indeholder:

- Det aktive stof er cholsyre.
Kolbam, 50 mg: Hver kapsel indeholder 50 mg cholsyre.
Kolbam, 250 mg: Hver kapsel indeholder 250 mg cholsyre.
- Øvrige indholdsstoffer:
Kapselindhold:
 - Cellulose, mikrokrySTALLINSK, silicificeret
 - Magnesiumstearat

Kapsel:

- Gelatine
- Titaniumdioxid (E171)

Kolbam, 50 mg, indeholder desuden rød jernoxid (E 172).

Printerblæk

- Shellac (E904)

- Propylenglycol (E1520)
- Salmiakspiritus (E527)
- Kaliumhydroxid (E525)
- Sort jernoxid (E172)

Udseende og pakningsstørrelser

Kolbam leveres som hårde kapsler. Kapslerne indeholder et hvidt pulver. 50 mg kapslerne er orange (sort aftryk "ASK001" og "50 mg"). 250 mg kapslerne er hvide (sort aftryk "ASK002" og "250 mg"). Pakningerne indeholder 90 kapsler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Frankrig

Denne indlægsseddel blev senest revideret DDmÅÅÅÅ.

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige omstændigheder". Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet, fordi det drejer sig om en sjælden sygdom.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om Kolbam, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>. Der er desuden links til websites om sjældne sygdomme og deres behandling.