

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Chenodeoxycholic acid Ledian 250 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver hard kapsel inneholder 250 mg kenodeoksykolsyre.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

Kapsel i størrelse 0, som er 21,7 mm lang med gul underdel og oransje overdel, med et hvitt, komprimert pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Kenodeoksykolsyre er indisert til behandling av medfødte feil i den primære gallesyresyntesen på grunn av mangel på sterol-27-hydroksylase (i form av cerebrotendinøs xantomatose, CTX) hos spedbarn, barn og ungdom i alderen 1 måned til 18 år samt voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må igangsettes og overvåkes av leger med erfaring innen behandling av CTX eller medfødte feil i den primære gallesyresyntesen.

Under oppstart av behandlingen og dosejustering skal kolestanolnivåene i serum og/eller gallealkoholer i urinen overvåkes hver 3. måned inntil metabolsk kontroll, og deretter årlig. Den laveste dosen kenodeoksykolsyre som effektivt reduserer nivåene av kolestanol i serum og/eller gallealkoholer i urinen, skal velges. Leverfunksjonen skal også overvåkes. Samtidig forhøyede leverenzymmer over normale nivåer kan indikere overdose. Etter den innledende perioden skal kolestanol, gallealkoholer i urinen og leverfunksjon bestemmes minst årlig, og dosen justeres tilsvarende (se pkt. 4.4). Ytterligere eller hyppigere undersøkelser kan være nødvendig for å overvåke behandlingen i perioder med rask vekst, samtidig sykdom og graviditet (se pkt. 4.6).

Ved vedvarende mangel på terapeutisk respons ved kenodeoksykolsyre som monoterapi, skal andre behandlingsalternativer overveies.

Dosering

Voksne

Startdosen hos voksne er 750 mg/døgn fordelt på tre doser så lenge dette er tilstrekkelig til å normalisere kolestanol i serum og/eller gallealkoholer i urinen. Døgndosen kan deretter økes i trinn på

250 mg til høyst 1000 mg/døgn hvis kolestanol i serum og/eller gallealkoholer i urinen forblir forhøyet.

Pediatrik populasjon (1 måned–18 år)

Startdosen hos barn er 5 mg/kg/døgn fordelt på tre doser. Når dosen som beregnes, ikke er et multiplum av 250 mg, skal man velge den nærmeste dosen under maksimalt 15 mg/kg/døgn, så lenge det er tilstrekkelig til å normalisere kolestanol i serum og/eller gallealkoholer i urinen.

Nyfødte under én måned

Sikkerhet og effekt hos nyfødte under én måned har ikke blitt fastslått. Begrensede sikkerhetsdata er tilgjengelige (se pkt. 4.8).

Glemt dose

Dersom en dose glemmes, skal pasienten ta neste dose til vanlig tid. Det skal ikke tas dobbel dose som erstatning for den glemte dosen.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Dosejustering er ikke nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger ingen data for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Disse pasientene skal imidlertid overvåkes nøye, og dosen skal titreres individuelt.

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger ingen data for pasienter med nedsatt leverfunksjon. Disse pasientene skal imidlertid overvåkes nøye, og dosen skal titreres individuelt.

Administrasjonsmåte

Oral bruk. Kenodeoksykolsyre kapsler kan tas med eller uten mat. De harde kapslene skal inntas hele med tilstrekkelig vann til omtrent samme tid hver dag.

Hos spedbarn og barn som ikke kan svelge kapsler, kan kapslene åpnes forsiktig og innholdet tilsettes i natriumbikarbonatopløsning 8,4 %, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overvåking

Etter den innledende perioden skal kolestanol, gallealkoholer i urinen og leverfunksjon bestemmes minst årlig, og dosen justeres tilsvarende (se pkt. 4.2). Ytterligere eller hyppigere undersøkelser kan være nødvendig for å overvåke behandlingen i perioder med rask vekst, samtidig sykdom og graviditet (se pkt. 4.6).

Samtidig administrasjon av kenodeoksykolsyre og andre legemidler

Samtidig administrasjon med ciklosporin, sirolimus eller fenobarbital anbefales ikke, se pkt. 4.5 for mer informasjon.

Kolestipol eller antacida som inneholder aluminiumhydroksid og/eller smektitt, skal tas enten 2 timer før eller etter inntak av kenodeoksykolsyre, se pkt. 4.5 for mer informasjon.

Kenodeoksykolsyre skal tas enten én time før kolestyramin eller 4–6 timer etter, se pkt. 4.5 for mer informasjon.

Samtidig administrasjon med orale prevensjonsmidler anbefales ikke. Se pkt. 4.5 for mer informasjon. Kvinner som kan bli gravide, må bruke sikker prevensjon. Se pkt. 4.6 for mer informasjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Hos pasienter med CTX har det ikke blitt utført noen interaksjonsstudier med kenodeoksykolsyre og samtidig administrerte legemidler.

Kolestipol og antacida

Kenodeoksykolsyre skal ikke administreres sammen med kolestipol eller antacida som inneholder aluminiumhydroksid og/eller smektitt (aluminiumoksid), ettersom disse forbindelsene binder virkestoffet kenodeoksykolsyre i tarmen og dermed hindrer dens reabsorpsjon og virkning. Hvis det er nødvendig å ta et legemiddel som inneholder ett av disse virkestoffene, bør det tas enten 2 timer før eller etter inntak av kenodeoksykolsyre.

Kolestyramin

Kenodeoksykolsyre skal ikke administreres sammen med kolestyramin ettersom det binder kenodeoksykolsyre i tarmen og dermed hindrer dens reabsorpsjon og virkning. Hvis det er nødvendig å ta kolestyramin, skal kenodeoksykolsyre tas enten én time før kolestyramin eller 4–6 timer etter.

Ciklosporin og sirolimus

Det er vist at ciklosporin reduserer syntesen av kenodeoksykolsyre ved å hemme CYP27A1 og øke aktiviteten til HMG-CoA-reduktase. En lignende effekt på CYP27A1, dog ved høyere doser, er sett med sirolimus. Samtidig administrasjon av kenodeoksykolsyre og ciklosporin eller sirolimus skal unngås. Hvis administrasjon av ciklosporin eller sirolimus vurderes å være nødvendig, skal nivåene av gallealkohol i serum og urin overvåkes nøye og kenodeoksykolsyredosen justeres tilsvarende.

Fenobarbital

Samtidig administrasjon av kenodeoksykolsyre og fenobarbital øker HMG-CoA-reduktasen og motvirker dermed en av de farmakodynamiske effektene av kenodeoksykolsyre ved CTX. Hvis administrasjon av fenobarbital vurderes å være nødvendig, skal nivåene av gallealkohol i serum og urin overvåkes nøye og kenodeoksykolsyredosen justeres tilsvarende.

Orale prevensjonsmidler

Administrasjon av orale prevensjonsmidler reduserer volumet av kenodeoksykolsyre. Orale prevensjonsmidler kan derfor forverre den underliggende mangelen og motvirke effekten av kenodeoksykolsyre ved CTX. Samtidig administrasjon med orale prevensjonsmidler anbefales ikke.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Kvinner som kan bli gravide, må bruke sikker prevensjon. Bruk av orale prevensjonsmidler anbefales ikke hos pasienter som tar kenodeoksykolsyre. Se pkt. 4.5 for mer informasjon.

Graviditet

Det er vist at pasienter med CTX og høyt kolestanol har fått uønskede utfall under graviditet. To tilfeller av intrauterin fosterdød hos en mor med CTX er rapportert i litteraturen. To graviditeter hos mødre med CTX med påfølgende premature barn med tegn på intrauterin vekstretardasjon er også rapportert i litteraturen. Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av kenodeoksykolsyre hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Kenodeoksykolsyre er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om kenodeoksykolsyre/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med kenodeoksykolsyre skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Kenodeoksykolsyre er en endogen gallesyre som brukes ved substitusjonsbehandling, og ved terapeutiske doser forventes det ingen effekt på fertiliteten.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kenodeoksykolsyre har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger hos pasienter (både voksne og barn) som får kenodeoksykolsyre, er som regel milde til moderate. De viktigste observerte bivirkningene er angitt i tabellen nedenfor. Bivirkningene var forbigående og påvirket ikke behandlingen.

Bivirkningstabell

Bivirkninger er rangert etter MedDRA-organklassesystem ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

MedDRA-organklassesystem	Foretrukket betegnelse	Frekvens
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse	ikke kjent
Sykdommer i lever og galleveier	Hepatiske bivirkninger	ikke kjent

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I to ikke-intervensjonsstudier med kenodeoksykolsyre ble det rapportert til sammen tre bivirkninger hos tre av 63 pasienter (sikkerhetspopulasjon). Ingen av de tre bivirkningene var alvorlige. Ett tilfelle av mild, periodisk forstoppelse oppsto hos en voksen, og et annet tilfelle oppsto hos et barn. Ett tilfelle av hepatiske bivirkninger oppsto hos et to uker gammelt spedbarn med diagnosen CTX og beskrives i punktet nedenfor.

Pediatrik populasjon

I to ikke-intervensjonsstudier med kenodeoksykolsyre ble til sammen 14 pediatriske pasienter med CTX behandlet med kenodeoksykolsyre: 1 spedbarn (0 til < 2 år), 6 barn (2 til < 12 år) og 7 ungdommer (12 til < 18 år). Alle pediatriske pasienter fikk 15 mg/kg/døgn som startdose.

Det eneste spedbarnet som deltok, hadde forhøyede leverfunksjonsprøver innen seks uker etter behandlingsstart. Spedbarnets leverfunksjon ble normalisert da behandlingen med kenodeoksykolsyre ble midlertidig stoppet. Tilskudd av kenodeoksykolsyre ble gjenopptatt og opprettholdt på en lavere dose på 5 mg/kg/døgn uten ytterligere komplikasjoner.

Dette tilfellet av hepatiske bivirkninger hos et spedbarn hadde flere konfunderende faktorer, som sammenfallende infeksjon med parechovirus, samtidig administrasjon av legemidler med kjent effekt på leverfunksjonen (acyklovir og fenobarbital) og forekomst av hyperbilirubinemi ved fødsel.

Den presenterte sikkerhetsinformasjonen om hepatiske bivirkninger stammer fra pediatriske pasienter. På grunn av sjeldenheten av CTX er den tilgjengelige litteraturen ikke tilstrekkelig til å påvise en forskjell i sikkerheten av kenodeoksykolsyre innenfor pediatriske aldersgrupper eller mellom pediatriske pasienter og voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Potensialet for skade fra overdose anses som svært lavt ettersom akkumulering av kenodeoksykolsyre er usannsynlig på grunn av en effektiv endogen mekanisme for eliminering og utskillelse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Galle- og leverterapi, gallesyrer og derivater, ATC-kode: A05AA01

Virkningsmekanisme

Eksogen kenodeoksykolsyre brukes som substitusjonsbehandling for å gjenopprette feedback-hemmingen som går tapt ved underskudd/fravær av endogen kenodeoksykolsyre. Ved CTX fører en defekt i CYP27A1-genet til et underskudd av mitokondrielt sterol-27-hydroksylase-enzym. Dette underskuddet blokkerer syntesen av primære gallesyrer via den tradisjonelle (nøytrale reaksjonsveien) og den alternative (sure) reaksjonsveien. Det dannes imidlertid fortsatt kolsyre via en annen, mikrosomal reaksjonsvei. Sluttresultatet er et samlet volum av gallesyre som har et alvorlig underskudd av kenodeoksykolsyre, men som inneholder relativt mye kolsyre.

Ved CTX fører underskuddet av kenodeoksykolsyre til manglende feedback for kolesterol-7 α -hydroksylase (CYP7A1) og HMG-CoA-reduktase, noe som fører til økt produksjon av atypiske gallesyrer, gallealkoholer og kolestanol og forårsaker tilstandens patologiske konsekvenser. Eksogen substitusjon med kenodeoksykolsyre hemmer CYP7A1 (via nukleær reseptor, FXR) og HMG-CoA-reduktase, slik at feedback-hemmingen blir gjenopprettet.

De primære farmakodynamiske effektene av kenodeoksykolsyre er følgende:

1. Nedsatt produksjon av kolesterol: reduserer kolestanol i serum (virkning på HMG-CoA-reduktase).
2. Nedsatt produksjon av kolestanol: reduserer kolestanol i serum (virkning på HMG-CoA-reduktase og CYP7A1).
3. Nedsatt produksjon av atypiske gallealkoholer og gallesyrer: gjennom gjenoppretting av feedback-hemming av den primære gallesyresyntesen (virkning på CYP7A1).

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet ble undersøkt i to retrospektive utprøvinger ved to sentre i Europa. Gjennomsnittsalderen til pasientpopulasjonen i nøkkelstudien var lavere (25,8 år) enn populasjonen i støttstudien (35 år), noe som også gjenspeilte graden av funksjonssvekkelse i de to kohortene før behandlingsstart, der støttstudien hadde høyere score for funksjonssvekkelse ved baseline.

I nøkkelstudien CDCA-STUK-15-001 ble behandling av CTX-pasienter med kenodeoksykolsyre 750–1000 mg/døgn hos voksne eller 5–15 mg/kg/døgn hos spedbarn og barn forbundet med en statistisk signifikant reduksjon i gjennomsnittlige kolestanolnivåer i serum fra baseline til post-baseline i den samlede populasjonen og i de to undergruppene med pasienter i alderen < 21 år eller \geq 21 år ved første behandling. Nivåene av gallealkohol i urinen gikk ned. Score for nevrologisk funksjonssvekkelse (Rankin og EDSS) stabiliserte eller forbedret seg før den aktuelle kliniske undersøkelsen hos henholdsvis 84,6 % og 76,9 % av pasientene. Gjennomsnittlige Rankin- og EDSS-scorer viste en svært liten økning (forverring) fra baseline til den siste kliniske undersøkelsen med $0,08 \pm 0,74$ og $0,27 \pm 1,24$ hos den samlede populasjonen, og denne økningen var ikke statistisk signifikant. Det var en statistisk signifikant ($p = 0,04$) forbedring (nedgang) på $-0,31 \pm 0,48$ i den gjennomsnittlige Rankin-scoren for undergruppen < 21 år.

Sykdomstegn og symptomer bortfalt, ble bedre eller stabiliserte seg hos de fleste pasienter mens studien pågikk. Diaré forsvant hos 100 % (23/23 pasienter) av pasientene som hadde dette symptomet ved baseline. Bortfall, bedring eller stabilisering inntraff hos 88,9 % (16/18) av pasientene med kognitiv svekkelse. Epilepsi bortfalt hos 100 % (3/3 pasienter) og polyneuropati ble stabilisert eller forbedret hos 100 % (11/11). Pyramidal dysfunksjon ble forbedret eller stabilisert hos 60 % (10/15) og cerebellar dysfunksjon hos 88,7 % (12/14). Psykiatrisk svekkelse bortfalt, ble forbedret eller stabiliserte seg hos 85,7 % (6/7) av pasientene. For parkinsonsymptomer, en sjelden sykdomsmanifestasjon som forekom hos kun 2 pasienter i løpet av studien, var det imidlertid ingen respons.

I støttstudien CDCA-STRCH-CR-14-001 ble behandling av CTX-pasienter med kenodeoksykolsyre 750 mg/døgn, gitt med en median varighet på 5,75 år, forbundet med statistisk signifikante reduksjoner i gjennomsnittlige nivåer av kolestanol i serum fra baseline til enhver post-baseline-undersøkelsene. Gjennomsnittlige nivåer av 7 α -hydroksey-4-kolesten-3on gikk betydelig ned fra baseline til post-baseline-undersøkelse 1 og 2. Nivåene av vitamin D og PTH gikk ned fra baseline til begge post-baseline-undersøkelsene og gjennomsnittlige pyruvatnivåer gikk ned fra baseline til første post-baseline-undersøkelse. Rankin- og EDSS-scorer forble stabile hos henholdsvis 61,5 % og 50 % av pasientene, men det var en generell forverring av gjennomsnittsscoren fra baseline. Økning i benmineraltetthet (Z-score) ble observert i lumbalcolumna ved begge undersøkelsene etter behandling og i hoften som helhet etter undersøkelse 2 etter behandling. Tegn og symptomer på sykdommen forble stabile hos de fleste pasientene. Diaré ble bedre eller forsvant hos 64,3 % av pasientene som hadde dette symptomet ved baseline.

Ingen av pasientene fikk behandlingsrelaterte bivirkninger, og kenodeoksykolsyre utviste en tilfredsstillende sikkerhetsprofil med hensyn til vanlige sikkerhetslaboratorieparametere (hematologi og klinisk kjemi).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Data er bare tilgjengelig for den voksne populasjonen.

Kenodeoksykolsyre er en endogen gallesyre hos mennesker som er nøye regulert gjennom dens utskillelse i gallen gjennom eksportpumper og detoksifisering ved sulfatering. I tillegg til sulfatering kan gallesyre også detoksifiseres gjennom glukuronidering.

Kenodeoksykolsyre som gis oralt, blir absorbert i tynntarmen. Reabsorpsjonen er ikke fullstendig. En liten mengde kenodeoksykolsyre skilles ut i feces.

Etter reabsorpsjon i tarmen blir gallesyren tilnærmet fullstendig konjugert med aminosyrene glysin og taurin og deretter skilt ut på nytt i gallen.

I tarmen blir kenodeoksykolsyre og dens glysin- eller taurinkonjugat brutt ned av bakterier. Dekonjugering fører til ubundet gallesyre, oksidasjon i 7-keto-litokolsyren og dannelse av litokolsyre (3 α -hydroksykolsyre) ved eliminering av 7-hydroksygruppen. Mens 7-keto-litokolsyre kan dannes delvis i kolon og også i leveren til kenodeoksykolsyre og ursodeoksykolsyre (3 α -, 7 β -di-hydroksykolsyre), blir litokolsyre bare i liten grad absorbert og forsvinner derfor i hovedsak med feces.

Den biologiske halveringstiden til kenodeoksykolsyre er ca. 4 dager.

Reabsorpsjon av kenodeoksykolsyre varierer (29 %–84 %). Etter behandling med kenodeoksykolsyre blir den endogene syntesen av de primære gallesyrene, kolsyre og kenodeoksykolsyre hemmet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen formelle prekliniske sikkerhetsstudier er utført, men data fra litteraturen indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved enkeltdosering, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

I toksisitetsstudier mangler arter av gnagere og primater effektiv sulfateringskapasitet til konjugering av litokolsyre og det er derfor påvist hepatotoksitet. Sulfatkonjugering av litokolsyre hos mennesker hindrer derimot åpenbar hepatotoksitet, slik man har sett i toksisitetsstudier av dyrearter etter gjentatt dosering.

Reproduksjonstoksitet

I studier av utviklingstoksitet hos rotter, hamstere og primater ble det sett fravær av teratogene effekter. I studier av rhesusaper og bavianer ble det vist at en kenodeoksykolsyredose til drektige dyr (på 5–120 mg/kg/døgn for rhesusaper og 18–38 mg/kg/døgn for bavianer) fremkalte leverpatologi hos fosteret. Patologiske effekter på binyrekjertler og nyrer ble også sett hos rhesusapefostre. Maternale effekter hos rhesusaper, men ikke bavianer, inkluderte diaré, emese, vekttap og redusert matinntak.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Innhold i kapselen

Maisstivelse
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri

Kapselskall

Gelatin
Titandioksid (E 171)
Kinolingult (E 104)
Erytrosin (E 127)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kapslene er pakket i gjennomtrykspakninger (blister) av polyvinylklorid (PVC) forseglet med aluminiumsfolie og pakket i pappesker.
Pakningsstørrelse: 100 harde kapsler

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pasienter som ikke kan svelge kapsler

Hos barn (1 år til 11 år), ungdom (12 år til 18 år) og voksne som ikke kan svelge kapsler og/eller må ta en dose som er mindre enn 250 mg, kan kapslene åpnes og innholdet tilsettes i 25 ml natriumbikarbonat 1 mmol/ml (8,4 %), oppløsning og blandes, noe som gir en mikstur, suspensjon med kenodeoksykolsyre 10 mg/ml.

Hos spedbarn (1 måned til 11 måneder) kan kapselen åpnes og innholdet tilsettes i 50 ml natriumbikarbonat 1 mmol/ml (8,4 %), oppløsning og blandes, noe som gir en mikstur, suspensjon med kenodeoksykolsyre 5 mg/ml.

Selve virkestoffet vil bli oppløst i natriumbikarbonatoppløsningen og fremstår som en mikstur, suspensjon fordi noen av bestanddelene i kapselen ikke vil være oppløst. Mikstur, suspensjonen dannes forholdsvis enkelt og er ferdig når det ikke lenger finnes synlige klumper eller pulver.

Suspensjonen som dannes inneholder 22,9 mg natrium per ml, noe som må tas i betraktning hos pasienter som er på en natriumfattig diett.

Det anbefales at mikstur, suspensjonen tilberedes på apoteket og at foreldrene får instruksjoner om hvordan de skal administrere denne.

Miksturen, suspensjonen skal oppbevares i en glassflaske. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses. Mikstur, suspensjonen er stabil i opptil 7 dager.

Apoteket bør besørge orale doseringssprøyter med egnet volum og gradering til administrasjon av mikstur, suspensjonen. Oralsprøyten bør fortrinnsvis være merket med korrekte volumer.

Legen skal gi informasjon om dosen som skal gis basert på barnets vekt. Doseområdet for pediatriske pasienter (1 måned til 18 år) er 5–15 mg/kg per døgn (se pkt. 4.2).

Ytterligere informasjon finnes i pakningsvedlegget under "Informasjon bare for helsepersonell".

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med nasjonale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1110/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10/04/2017

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT
GRUNNLAG**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjennelse gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
<p>For å innhente data om langtids sikkerhet og effekt hos pasienter behandlet med kenodeoksykolsyre vil innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene fra en studie basert på et register over pasienter med medfødte feil i den primære gallesyresyntesen på grunn av mangel på sterol-27-hydroksylase hos spedbarn, barn og ungdom i alderen 1 måned til 18 år, og voksne.</p>	<p>Studie- resultater – PSUR og årlige vurderinger</p>

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Chenodeoxycholic acid Leadiant 250 mg harde kapsler
kenodeoksykolsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 250 mg kenodeoksykolsyre.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Leadiant GmbH
Liebherrstr. 22
80538 München
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1110/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Chenodeoxycholic acid Leadiant

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Chenodeoxycholic acid Leadiant 250 mg harde kapsler
kenodeoksykolsyre

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Leadiant GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Chenodeoxycholic acid Leadiant 250 mg harde kapsler kenodeoksykolsyre

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Chenodeoxycholic acid Leadiant er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Chenodeoxycholic acid Leadiant
3. Hvordan du bruker Chenodeoxycholic acid Leadiant
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Chenodeoxycholic acid Leadiant
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Chenodeoxycholic acid Leadiant er og hva det brukes mot

Chenodeoxycholic acid Leadiant-kapsler inneholder et stoff kalt kenodeoksykolsyre. Dette stoffet blir vanligvis dannet i leveren fra kolesterol. Det er en del av gallen, en væske som bidrar til å fordøye fett og vitaminer i maten. Pasienter med en sjelden tilstand kalt cerebrotendinøs xantomatose (CTX) kan ikke produsere kenodeoksykolsyre. Dette gjør at det bygges opp fettavleiringer i ulike områder av kroppen. Dette kan skade de berørte områdene.

Chenodeoxycholic acid Leadiant-kapsler behandler CTX ved å erstatte kenodeoksykolsyren, og dermed hindre oppbygging av fettavleiringene.

Chenodeoxycholic acid Leadiant-kapsler kan brukes fra én måneds alder, og pasienter med CTX vil trenge behandling hele livet.

2. Hva du må vite før du bruker Chenodeoxycholic acid Leadiant

Bruk ikke Chenodeoxycholic acid Leadiant:

- dersom du er allergisk overfor kenodeoksykolsyre eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Chenodeoxycholic acid Leadiant skal brukes under tilsyn av lege. Under behandlingen vil legen ta blod- og urinprøver for å overvåke hvordan du reagerer på legemidlet, og om nødvendig justere dosen. Det kan være nødvendig med hyppigere prøver dersom du vokser raskt, dersom du er syk (dersom du f.eks. har leverproblemer) eller dersom du er gravid. Legen vil gi beskjed hvis du av en eller annen grunn må stanse behandling med Chenodeoxycholic acid Leadiant.

Spedbarn (yngre enn én måned)

Sikkerhet og effekt for Chenodeoxycholic acid Leadiant er ikke blitt undersøkt hos spedbarn yngre enn én måned.

Andre legemidler og Chenodeoxycholic acid Leadiant

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Følgende legemidler kan påvirke nivåene av Chenodeoxycholic acid Leadiant :

- ciklosporin og sirolimus (legemidler som brukes til å undertrykke immunsystemet)
- fenobarbital (et legemiddel som brukes ved epilepsi)

Hvis legen mener at du må ta ciklosporin, sirolimus eller fenobarbital, vil han eller hun overvåke resultatene av blod- og urinprøver nøye og om nødvendig justere dosen med Chenodeoxycholic acid Leadiant.

Orale prevensjonsmidler (p-piller) kan påvirke hvordan Chenodeoxycholic acid Leadiant virker og gjøre den mindre effektiv. Det er ikke anbefalt å bruke orale prevensjonsmidler samtidig som man bruker Chenodeoxycholic acid Leadiant. Snakk med lege om egnede prevensjonsmetoder.

Følgende legemidler kan redusere effekten av Chenodeoxycholic acid Leadiant:

- kolestyramin, kolestipol (såkalte gallesyrebindende resiner)
- legemidler mot halsbrann (syrenøytraliserende midler) som inneholder aluminiumhydroksid og/eller smektitt (aluminiumoksid)

Hvis du må ta kolestyramin, tas Chenodeoxycholic acid Leadiant enten én time før kolestyramin eller 4–6 timer etter.

Kolestipol og legemidler mot halsbrann tas enten 2 timer før eller 2 timer etter inntak av Chenodeoxycholic acid Leadiant.

Snakk med lege hvis du tar noen av disse legemidlene.

Graviditet

Det er ikke anbefalt å ta Chenodeoxycholic acid Leadiant under graviditet. Det kan være en risiko for ditt ufødte barn. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Amming

Det er ukjent om Chenodeoxycholic acid Leadiant blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Snakk med lege dersom du ammer eller planlegger å amme. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av Chenodeoxycholic acid Leadiant for moren, vil legen hjelpe deg å bestemme om du skal slutte å amme eller slutte å ta Chenodeoxycholic acid Leadiant.

Prevensjon hos kvinner

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon mens de tar Chenodeoxycholic acid Leadiant. Orale prevensjonsmidler (p-piller) anbefales ikke (se Andre legemidler og Chenodeoxycholic acid Leadiant). Snakk med lege om egnede prevensjonsmetoder.

Kjøring og bruk av maskiner

Chenodeoxycholic acid Leadiant forventes ikke å påvirke evnen din til å kjøre eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Chenodeoxycholic acid Leadiant

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Den vanlige startdosen hos voksne er én 250 mg kapsel tre ganger daglig. Maksimal dose er én 250 mg kapsel fire ganger daglig. Kapslene skal svelges hele med vann til omtrent samme tid hver dag. Kapslene kan tas med eller uten mat. Legen din kan beslutte å øke dosen avhengig av hvordan

kroppen din reagerer på behandlingen. Legen din vil fortelle deg hvor mange kapsler du må ta, og når du skal ta kapslene.

Bruk hos barn og ungdom (i alderen én måned til 18 år)

Hos spedbarn, barn og ungdom blir dosen beregnet basert på barnets vekt. Startdosen beregnes til 5 mg per kg per døgn. Maksimal dose for barn er 15 mg per kg per døgn. Legen vil beslutte hvor mange ganger og når barnet skal få dosen(e) som skal utgjøre den samlede døgndosen. Legen din kan beslutte å endre dosen avhengig av hvordan barnet ditt reagerer på behandlingen.

For spedbarn, barn og andre som ikke kan svelge kapslene og/eller må ta en dose som er mindre enn 250 mg, kan kapselen åpnes og innholdet blandes med natriumbikarbonatoppløsning (8,4 %). Virkestoffet vil bli oppløst i natriumbikarbonatoppløsningen, og siden noe av innholdet i kapselen ikke vil bli oppløst, fremstår den som en mikstur, suspensjon. Denne miksturen kan bli tilberedt og utlevert til deg på apoteket. Miksturen skal leveres i en glassflaske og kan oppbevares i opptil 7 dager. Miksturen skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses. Legen eller apoteket vil fortelle deg hvor mye mikstur barnet skal ta, og hvor ofte. Miksturen inneholder natrium, snakk med legen dersom du går på en saltfattig (natriumfattig) diett.

Dersom du tar for mye av Chenodeoxycholic acid Leadiant

Det er usannsynlig at Chenodeoxycholic acid Leadiant forårsaker alvorlige bivirkninger. Snakk med legen din dersom barnet ditt har tatt mer enn forskrevet mengde.

Dersom du har glemt å ta Chenodeoxycholic acid Leadiant

Dropp den glemte dosen og ta neste dose til samme tid som vanlig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose.

Dersom du avbryter behandling med Chenodeoxycholic acid Leadiant

Dette legemidlet er beregnet på langvarig bruk. Ikke slutt å ta Chenodeoxycholic acid Leadiant uten å ha snakket med legen først. Hvis du slutter å ta dette legemidlet, kan symptomene dine bli verre.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger med ukjent frekvens (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- forstoppelse
- leverproblemer

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Chenodeoxycholic acid Leadiant

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisteret etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Chenodeoxycholic acid Leadiant

- Virkestoff er kenodeoksykolsyre. Hver kapsel inneholder 250 mg kenodeoksykolsyre.
- Andre innholdsstoffer er:
Kapselinnhold: maisstivelse, magnesiumstearat, silika (kolloidal, vannfri)
Kapselskall: gelatin, titandioksid (E 171), kinolingult (E 104), erytrosin (E 127)

Hvordan Chenodeoxycholic acid Leadiant ser ut og innholdet i pakningen

Chenodeoxycholic acid Leadiant leveres som harde kapsler i størrelse 0, som er 21,7 mm lange. Kapslene består av en gul underdel og en oransje overdel og inneholder et hvitt, komprimert pulver.

Chenodeoxycholic acid Leadiant finnes i blister med 100 harde kapsler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Leadiant GmbH
Liebherrstr. 22
80538 München
Tyskland
e-post: info@leadiantbiosciences

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Informasjon bare for helsepersonell

Tilberedning av kenodeoksykolsyre mikstur, suspensjon

Til barn og ungdom (1 år til 18 år) samt voksne som ikke kan svelge kapsler og/eller må ta en dose som er mindre enn 250 mg, kan en kapsel åpnes og innholdet tilsettes i 25 ml natriumbikarbonat 1 mmol/ml (8,4 %), oppløsning som gir en mikstur, suspensjon med kenodeoksykolsyre 10 mg/ml.

Til spedbarn (1 måned til 11 måneder) kan en kapsel åpnes og innholdet tilsettes i 50 ml natriumbikarbonat 1 mmol/ml (8,4 %), oppløsning, noe som gir en mikstur, suspensjon med kenodeoksykolsyre 5 mg/ml.

Rør blandingen til alt pulveret er fordelt. Vær nøye med å skrape pulver fra kanten av karet og inn i blandingen og rør (i minst 5 minutter) for å være sikker på at det ikke finnes klumper. Blanding er klar når det ikke er noen synlige klumper eller pulver.

Den ferdige mikstur, suspensjonen inneholder 22,9 mg natrium per ml, som må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollertnatriumdiett.

Det anbefales at mikstur, suspensjonen tilberedes av apoteket og at foreldrene får instruksjoner om hvordan de skal administrere mikstur, suspensjonen.

Mikstur, suspensjonen skal oppbevares i en glassflaske. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses. Mikstur, suspensjonen er deretter stabil i opptil 7 dager.

Apoteket bør besørge orale doseringsprøyter med egnet volum og gradering til administrasjon av mikstur, suspensjonen. Oralsprøyten bør fortrinnsvis være merket med korrekte volumer.

Flasken bør ha apotekets etikett og inkludere pasientens navn, doseringsanvisninger, utløpsdato, navn på legemidlet og annen nødvendig informasjon som kreves for å oppfylle lokale apotekforskrifter.

Legen skal gi informasjon om dosen som skal gis basert på barnets vekt. Doseområdet for pediatriske pasienter (1 måned til 18 år) er 5–15 mg/kg per døgn.

Doseberegning (barn 1–11 år, ungdom 12–18 år og voksne) kenodeoksykolsyre **10 mg/ml** mikstur, suspensjon

Døgndose	$(\text{Vekt i kg}) \times (\text{Dose i mg/kg}) = \text{Døgndose i mg}$
Oppdelt dose*	$\frac{(\text{Døgndose i mg})}{\text{Dosefrekvens}} = \text{Oppdelt dose i mg}$
Administrert volum:	$\frac{(\text{Oppdelt dose i mg} \times 1 \text{ ml})}{10 \text{ mg}} = \text{Mengde mikstur, suspensjon som skal gis}$
Eksempel:	<p>10 kg pasient på en dose med 15 mg/kg med kenodeoksykolsyre.</p> <p>Total døgndose = $10 \text{ kg} \times 15 \text{ mg/kg} = 150 \text{ mg}$</p> <p>Oppdelt dose ved administrering tre ganger daglig = $\frac{150 \text{ mg}}{3} = 50 \text{ mg}$</p> <p>Tilsvarende mengde mikstur, suspensjon som skal gis = $\frac{(50 \text{ mg} \times 1 \text{ ml})}{10 \text{ mg}} = 5 \text{ ml}$</p>
*antall oppdelte doser avhenger av legens anvisning.	

Doseberegning (barn 1 måned–11 måneder) kenodeoksykolsyre **5 mg/ml** mikstur, suspensjon

Døgndose	$(\text{Vekt i kg} \times \text{Dose i mg/kg}) = \text{Døgndose i mg}$
Oppdelt dose*	$\frac{(\text{Døgndose i mg})}{(\text{Dosefrekvens})} = \text{Oppdelt dose i mg}$
Administrert volum:	$\frac{(\text{Oppdelt dose i mg} \times 1 \text{ ml})}{5 \text{ mg}} = \text{Mengde mikstur, suspensjon som skal gis}$
Eksempel:	<p>3 kg pasient på en dose med 5 mg/kg med kenodeoksykolsyre.</p> <p>Total døgndose = $3 \text{ kg} \times 5 \text{ mg/kg} = 15 \text{ mg}$</p> <p>Oppdelt dose ved administrering tre ganger daglig = $\frac{15 \text{ mg}}{3} = 5 \text{ mg}$</p> <p>Tilsvarende mengde mikstur, suspensjon som skal gis = $\frac{(5 \text{ mg} \times 1 \text{ ml})}{5 \text{ mg}} = 1 \text{ ml}$</p>
*antall oppdelte doser avhenger av legens anvisning.	