

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Chenodeoxycholic acid Lediart 250 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 hård kapsel innehåller 250 mg kenodeoxicholsyra.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

Kapsel i storlek 0, som är 21,7 mm lång med en gul underdel och orange överdel, innehållande ett vitt, komprimerat pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Chenodeoxycholic acid är avsett för att behandla medfödda rubbningar i syntesen av primära gallsyror beroende på brist på sterol 27-hydroxylas (i form av cerebrotendinös xantomatos [CTX]) hos spädbarn, barn och ungdomar från 1 månad till 18 år och vuxna.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av att behandla CTX eller medfödda fel i syntesen av primära gallsyror.

Dosjustering krävs vid behandlingsstart och kolestanolnivåer i serum och/eller gallalkoholer i urinen kontrolleras var tredje månad fram till dess metabolisk kontroll uppnåtts och därefter årligen. Den lägsta dosen av kenodeoxicholsyra som effektivt sänker kolestanolnivåer i serum och/eller gallalkoholer i urinen till nivåer inom det normala intervallet ska väljas. Leverfunktionen ska övervakas. Samtidig höjning av leverenzymerna över normala nivåer kan tyda på överdosering. Efter inledningsperioden ska kolestanol, gallalkoholer i urinen och leverfunktionen fastställas åtminstone en gång per år, och dosen ska justeras i enlighet med detta (se avsnitt 4.4). Ytterligare eller mer frekventa undersökningar kan behöva göras för att övervaka behandlingen under perioder med snabb tillväxt, samtidig sjukdom och graviditet (se avsnitt 4.6).

Vid uteblivet behandlingssvar på monoterapi med kenodeoxicholsyra, bör andra behandlingsalternativ beaktas.

### Dosering

#### *Vuxna*

Startdosen för vuxna är 750 mg/dag, uppdelat på tre doser, förutsatt att det räcker för att normalisera kolestanol i serum och/eller gallalkoholer i urinen. Den dagliga dosen kan sedan ökas i steg om 250 mg

till högst 1 000 mg/dag om nivåerna av kolestanol i serum och/eller gallalkoholer i urinen fortfarande är förhöjda.

#### *Pediatrik population (1 månad-18 år)*

Startdosen för barn är 5 mg/kg/dag uppdelat på tre doser. Om den beräknade dosen inte är en multipel av 250 mg, ska den närmaste dosen under den maximala dosen 15 mg/kg/dag väljas, förutsatt att den är tillräcklig för att normalisera kolestanol i serum och/eller gallalkoholer i urinen.

#### *Nyfödda som är yngre än en månad*

Säkerhet och effekt för nyfödda som är yngre än en månad har inte fastställts. Begränsade säkerhetsdata är tillgängliga (se avsnitt 4.8).

#### *Missad dos*

Om en dos missas ska patienten ta nästa dos vid den planerade tiden. Patienten ska inte ta dubbel dos för att kompensera för den missade dosen.

#### *Särskilda populationer*

##### Äldre patienter (≥ 65 år)

Ingen dosjustering behövs.

##### Nedsatt njurfunktion

Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt njurfunktion. Dessa patienter bör övervakas noga och dosen ska titreras individuellt.

##### Nedsatt leverfunktion

Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion. Dessa patienter bör övervakas noga och dosen ska titreras individuellt.

#### Administreringssätt

Oral användning. Kapslar med kenodeoxicholsyra kan tas med eller utan mat. De hårda kapslarna ska sväljas hela med tillräckligt med vatten vid ungefär samma tid varje dag.

För spädbarn och barn som inte kan svälja kapslar kan man öppna kapslarna försiktigt och tillsätta innehållet till natriumbikarbonatlösning 8,4 %, se avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Övervakning

Efter inledningsperioden ska kolestanol, gallalkoholer i urinen och leverfunktionen fastställas åtminstone en gång per år, och dosen ska justeras i enlighet med detta (se avsnitt 4.2). Ytterligare eller mer frekventa undersökningar kan behöva göras för att övervaka behandlingen under perioder med snabb tillväxt, samtidig sjukdom och graviditet (se avsnitt 4.6).

#### Samtidig administrering av kenodeoxicholsyra och andra läkemedel

Samtidig administrering med ciklosporin, sirolimus eller fenobarbital rekommenderas inte. Se avsnitt 4.5 för mer information.

Kolestipol eller antacida som innehåller aluminiumhydroxid och/eller smektit (aluminiumoxid) ska tas antingen 2 timmar före eller efter intaget av kenodeoxicholsyra, se avsnitt 4.5 för mer information.

Kenodeoxicholsyra ska tas antingen en timme före kolestyramin eller 4–6 timmar efter, se avsnitt 4.5 för mer information.

Samtidig administrering med p-piller rekommenderas inte, se avsnitt 4.5 för mer information. Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod, se avsnitt 4.6 för mer information.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts för patienter med CTX med kenodeoxicholsyra och samtidigt administrerade läkemedel.

##### Kolestipol och antacida

Kenodeoxicholsyra ska inte administreras tillsammans med kolestipol eller antacida som innehåller aluminiumhydroxid och/eller smektit (aluminiumoxid) eftersom dessa medel binder den aktiva substansen i kenodeoxicholsyra i tarmen och därmed förhindrar dess återupptag och effekt. Om det är nödvändigt att ta ett läkemedel som innehåller en av dessa aktiva substanser ska det tas antingen 2 timmar före eller efter intaget av kenodeoxicholsyra.

##### Kolestyramin

Kenodeoxicholsyra ska inte administreras tillsammans med kolestyramin eftersom det binder kenodeoxicholsyra i tarmen och därmed förhindrar dess återupptag och effekt. Om det är nödvändigt att ta kolestyramin ska kenodeoxicholsyra tas antingen en timme före kolestyramin eller 4–6 timmar efter.

##### Ciklosporin och sirolimus

Ciklosporin har visat sig minska syntesen av kenodeoxicholsyra genom att hämma CYP27A1 och öka aktiviteten av HMG CoA-reduktas. En liknande effekt på CYP27A1, även om det är vid högre doser, ses även med sirolimus. Samtidig administrering av kenodeoxicholsyra med ciklosporin eller sirolimus ska undvikas. Om administrering av ciklosporin eller sirolimus anses nödvändig, ska nivåerna av gallalkoholer i serum och urin övervakas noga och dosen av kenodeoxicholsyra justeras i enlighet med detta.

##### Fenobarbital

Samtidig administrering av kenodeoxicholsyra med fenobarbital ökar HMG CoA-reduktas och motverkar därför en av de farmakodynamiska effekterna av kenodeoxicholsyra vid CTX. Om administrering av fenobarbital anses nödvändig, ska nivåerna av gallalkoholer i serum och urin övervakas noga och dosen av kenodeoxicholsyra justeras i enlighet med detta.

##### P-piller

P-piller minskar den samlade mängden av kenodeoxicholsyra. P-piller kan därför förvärra den bakomliggande bristen och motverka effekten av kenodeoxicholsyra vid CTX. Samtidig administrering med p-piller rekommenderas ej.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod. Användning av p-piller rekommenderas inte för patienter som tar kenodeoxicholsyra, se avsnitt 4.5 för mer information.

## Graviditet

Patienter med CTX och högt kolestanol har visat sig få negativa resultat under graviditet. Två intrauterina dödsfall hos en moder med CTX har rapporterats i litteraturen. Två graviditeter för mödrar med CTX som resulterade i prematura barn med evidens för intrauterin tillväxtretardation har också rapporterats i litteraturen. Det finns inga eller begränsade data från användning av kenodeoxicholsyra i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Kenodeoxicholsyra rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

## Amning

Det är okänt om kenodeoxicholsyra utsöndras i bröstmjölken.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med kenodeoxicholsyra efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

## Fertilitet

Kenodeoxicholsyra är en endogen gallsyra som används för ersättningsbehandling och den förväntas inte ha några effekter på fertilitet vid terapeutiska doser.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Kenodeoxicholsyra har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Summering av säkerhetsprofilen

Biverkningar hos patienter (både vuxna och barn) som får kenodeoxicholsyra är i allmänhet lindriga till måttliga i allvarlighetsgrad; de huvudsakliga reaktioner som observerats anges i tabellen nedan. Händelserna var övergående och störde inte behandlingen.

#### Tabellista med biverkningar

Biverkningar rangordnas enligt MedDRA-organsystemet enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-klassificering av organsystem	Rekommenderad term	Frekvens
Magtarmkanalen	Förstoppning	ingen känd frekvens
Lever och gallvägar	Leverbiverkningar	ingen känd frekvens

## Beskrivning av selekterade biverkningar

I två observationsstudier med kenodeoxicholsyra rapporterades totalt tre biverkningar hos 3 av 63 patienter (säkerhetspopulation). Ingen av de tre biverkningarna var allvarlig. Ett fall av lindrig intermitterent förstoppning uppkom hos en vuxen och ett annat fall uppkom hos ett barn. Ett fall av leverbiverkningar uppkom hos ett två veckor gammalt spädbarn med diagnosen CTX. Detta diskuteras i avsnittet nedan.

## Pediatrik population

I två observationsstudier med kenodeoxicholsyra behandlades totalt 14 pediatrika patienter med CTX med kenodeoxicholsyra: 1 spädbarn (0 till < 2 år), 6 barn (2 till < 12 år) och 7 ungdomar (12 till < 18 år). Alla pediatrika patienter fick 15 mg/kg/dag som startdos.

Det enda spädbarnet som ingick hade förhöjda värden i leverfunktionstester inom sex veckor efter behandlingsstarten. Barnets leverfunktion normaliserades vid tillfälligt uppehåll i behandlingen med kenodeoxicholsyra. Tillskott av kenodeoxicholsyra inleddes på nytt och upprätthölls vid en lägre dos på 5 mg/kg/dag utan ytterligare komplikationer.

Detta fall av leverbiverkningar hos ett spädbarn hade flera störfaktorer, t.ex. samtidig infektion med parechovirus, samtidig administrering av läkemedel som man vet påverkar leverfunktionen (acyklovir och fenobarbital) samt hyperbilirubinemi vid födseln.

Den presenterade säkerhetsinformationen för leverbiverkningar har hämtats från pediatrika patienter. På grund av att CTX är sällsynt är den tillgängliga litteraturen inte tillräcklig för att detektera skillnader i säkerheten för kenodeoxicholsyra inom pediatrika åldersgrupper eller mellan pediatrika patienter och vuxna.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Potentialen för skada på grund av överdosering anses vara extremt låg, eftersom ansamling av kenodeoxicholsyra är osannolik på grund av en effektiv endogen mekanism för eliminering och utsöndring.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Gall- och leverterapi, gallsyror och derivat, ATC-kod: A05AA01

## Verkningsmekanism

Exogen kenodeoxicholsyra används som ersättningsterapi för att återställa den återkopplingshämmning som förlorats på grund av bristen/frånvaron av endogen kenodeoxicholsyra. Vid CTX finns en defekt i CYP27A1-genen som leder till brist på mitokondrieenzymet sterol 27-hydroxylas. Denna brist blockerar syntesen av primära gallsyror via den klassiska (neutrala) vägen och den alternativa (sura) vägen. Cholsyra bildas dock ändå via en annan mikrosomal väg. Nettoresultatet är en total gallsyrarpool som har en svår brist på kenodeoxicholsyra men är relativt rik på cholsyra.

Vid CTX leder brist på kenodeoxicholsyra till utebliven återkoppling av kolesterol 7 $\alpha$ -hydroxylas (CYP7A1) och HMG Co A-reduktas, vilket orsakar en ökad produktion av atypiska gallsyror, gallalkoholer och kolestanol vilket i sin tur leder till de patologiska följderna av sjukdomen. Exogen ersättning med kenodeoxicholsyra hämmar CYP7A1 (via nukleär receptor, FXR) och HMG CoA-reduktas, och återställer på det sättet återkopplingshämningen.

De primära farmakodynamiska effekterna av kenodeoxicholsyra är:

1. Minskad produktion av kolesterol: sänker serumkolestanol (verkan på HMG CoA-reduktas).
2. Minskad produktion av kolestanol: sänker serumkolestanol (verkan på HMG CoA-reduktas och CYP7A1).
3. Minskad produktion av atypiska gallalkoholer och gallsyror: genom återställning av återkopplingshämning av primär gallsyrsyntes (verkan på CYP7A1).

### Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet undersöktes i två retrospektiva studier på två kliniker i Europa. Genomsnittsåldern för patientpopulationen i den pivotala studien var yngre (25,8 år) än den stödjande studiepopulationen (35 år), vilket även återspeglade nivån av funktionsnedsättning i de två kohorterna före behandlingsstart, där den stödjande studien hade en högre poäng för funktionsnedsättning vid baslinjen.

I den pivotala studien CDCA-STUK-15-001 var behandlingen av CTX-patienter med kenodeoxicholsyra 750-1 000 mg/dag för vuxna eller 5-15 mg/kg/dag för spädbarn och barn associerad med statistiskt signifikanta sänkningar av genomsnittliga serumnivåer av kolestanol från baslinjen till efter baslinjen i den totala populationen och i de två delgrupperna av patienter i åldern < 21 år eller  $\geq$  21 år vid första behandling. Nivåerna av gallalkoholer i urinen sjönk. Poängresultatet i skalan för neurologisk funktionsnedsättning (Rankin och EDSS) var stabiliserat eller förbättrat vid det kliniska aktuella besöket för 84,6 % respektive 76,9 % av patienterna. Genomsnittliga Rankin- och EDSS-poäng visade en mycket liten ökning (försämring) från baslinjen till det kliniska aktuella besöket med  $0,08 \pm 0,74$  och  $0,27 \pm 1,24$  i den totala populationen och denna ökning var inte statistiskt signifikant. Det fanns en statistiskt signifikant ( $p = 0,04$ ) förbättring (sänkning) på  $-0,31 \pm 0,48$  i den genomsnittliga Rankin-poängen för delgruppen < 21 år.

Sjukdomstecken och symtom gick över, förbättrades eller stabiliserades hos de flesta av patienterna under studiens gång. Diarré försvann hos 100 % (23/23 patienter) av patienterna som hade detta symtom vid baslinjen. Det skedde en utläkning, förbättring eller stabilisering hos 88,9 % (16/18) av patienterna med kognitiv nedsättning. Epilepsi försvann hos 100 % (3/3 patienter) och polyneuropati stabiliserades eller förbättrades hos 100 % (11/11). Pyramidal dysfunktion förbättrades eller stabiliserades hos 60 % (10/15) och cerebellär dysfunktion hos 88,7 % (12/14). Psykisk nedsättning gick över, förbättrades eller stabiliserades hos 85,7 % (6/7) av patienterna. Parkinsonliknande symtom, en sällsynt sjukdomsmanifestation/association som uppkom hos endast två patienter under studiens gång, svarade emellertid inte.

I den stödjande studien CDCA-STRCH-CR-14-001 associerades behandlingen av CTX-patienter med kenodeoxicholsyra 750 mg/dag som gavs under i medeltal 5,75 år med statistiskt signifikanta sänkningar i de genomsnittliga serumnivåerna av kolestanol från baslinjen till besök efter baslinjen. De genomsnittliga nivåerna av 7 $\alpha$ -hydroxi-4-kolesten-3on minskade signifikant från baslinjen till besök 1 och 2 efter baslinjen. Nivåerna av vitamin D och PTH minskade från baslinjen till båda besöken efter behandlingen och genomsnittliga nivåer av pyruvat minskade från baslinjen till det första besöket efter behandlingen. Rankin- och EDSS-poäng förblev stabila hos 61,5 % respektive 50 % av patienterna, men totalt försämrades medelpoängen från baslinjen. Ökningar av benmineraltensitet (Z-poäng) observerades vid ländryggraden vid båda besöken efter behandling och vid totalhöft efter behandling vid besök 2 efter behandling. Tecken och symtom på sjukdomen förblev stabila hos de flesta av patienterna. Diarré förbättrades eller gick över hos 64,3 % av patienterna som hade detta symtom vid baslinjen.

Ingen av patienterna hade några behandlingsrelaterade biverkningar och kenodeoxicholsyra uppvisade en tillfredsställande säkerhetsprofil i relation till vanliga säkerhetslaboratorieparametrar (hematologi och klinisk kemi).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Data finns endast för den vuxna populationen.

Kenodeoxicholsyra är en endogen gallsyra hos vuxna, som är noga reglerad av dess sekretion in i gallan via exportpumpar och detoxifiering med sulfatering. Förutom sulfatering kan gallsyra även detoxifieras via glukuronidering.

Kenodeoxicholsyra som ges oralt absorberas i tunntarmen. Återupptaget är inte fullständigt. En liten del av kenodeoxicholsyra utsöndras i feces.

Efter återupptag i tarmen konjugeras gallsyran nästan helt till aminosyrorna glycin och taurin och utsöndras sedan återigen i gallan.

I tarmen bryts kenodeoxicholsyra och dess glycin- eller taurinkonjugat ned av bakterier. Dekonjugering leder till fri gallsyra, oxidering till 7-keto-litocholsyra och litocholsyra (3 $\alpha$ -hydroxicholansyra) bildas genom eliminering av 7-hydroxigruppen. Medan 7-keto-litocholsyra kan bildas partiellt i kolon och även i levern till kenodeoxicholsyra och ursodeoxicholsyra (3 $\alpha$ -, 7 $\beta$ -di-hydroxicholansyra), absorberas litocholsyra endast i liten omfattning och går därför till största delen förlorad med feces.

Biologisk halveringstid för kenodeoxicholsyra är cirka fyra dagar.

Återupptag av kenodeoxicholsyra är variabelt (29 %-84 %). Efter behandling med kenodeoxicholsyra hämmas den endogena syntesen av de primära gallsyrorna, cholsyra och kenodeoxicholsyra.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga formella prekliniska säkerhetsstudier har utförts, men enligt data i litteraturen visar gängse studier avseende endostoxicitet, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet inte några särskilda risker för människa.

Studerade råttor och primatarer saknar effektiv sulfateringskapacitet för konjugering av litocholsyra, och de har därför visat levertoxicitet. I motsats till detta förhindrar litocholsyra- och sulfatkonjugering hos människa uppenbar levertoxicitet, vilket ses hos djurarter för vilka toxiciteten har studerats efter upprepad dosering.

### Reproduktionstoxicitet

Studier av utvecklingstoxicitet på råttor, hamstrar och primater visade inga teratogena effekter. I studier med rhesusapor och babianer påvisades att dosen av kenodeoxicholsyra till dräktiga djur (vid 5-120 mg/kg/dag för rhesusapor; vid 18-38 mg/kg/dag för babianer) gav leverpatologi hos det växande fostret. Patologiska effekter på binjuror och njurar sågs också hos foster till rhesusapor. Effekter hos modern hos rhesusapor, men inte babianer, inkluderade diarré, emes, viktminskning och nedsatt födointag.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll

Majsstärkelse  
Magnesiumstearat  
Kolloidal vattenfri silica

#### Kapselhölje

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

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Kapslar är förpackade i blister av polyvinylklorid (PVC) förseglade med aluminiumfolie och förpackade i kartonger.  
Förpackningsstorlek: 100 hårda kapslar

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

#### Patienter som inte kan svälja kapslar

För barn (1 år till 11 år), ungdomar (12 år till 18 år) och vuxna som inte kan svälja kapslar och/eller måste ta en dos under 250 mg, kan kapseln öppnas och innehållet tillsättas till 25 ml natriumbikarbonatlösning 8,4 % (1 mmol/ml) och blandas för att få en suspension som innehåller kenodeoxicholsyra 10 mg/ml.

För spädbarn (1 månad till 11 månader) kan kapseln öppnas och innehållet tillsättas till 50 ml natriumbikarbonatlösning 8,4 % (1 mmol/ml) och blandas för att få en suspension som innehåller kenodeoxicholsyra 5 mg/ml.

Den aktiva substansen löses i natriumbikarbonatlösningen, som ser ut som en suspension eftersom inte alla komponenter i kapselns innehåll upplöses. Suspensionen bildas ganska lätt och är klar att använda när det inte finns några synliga klumpar eller något pulver kvar.

Den slutliga suspensionen innehåller 22,9 mg natrium per ml, vilket måste beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Det rekommenderas att denna suspension bereds på apotek och att föräldern får anvisningar om hur suspensionen ska administreras.

Suspensionen ska förvaras i en glasflaska. Förvaras i skydd mot kyla. Suspensionen är stabil i upp till 7 dagar.

Apoteket ska tillhandahålla orala dossprutor med lämplig volym och gradering för administrering av suspensionen. De korrekta volymerna ska helst vara markerade på den orala sprutan.

Läkaren ska ge information om vilken dos som ska ges beroende på barnets vikt. Dosintervallet för pediatrika patienter (1 månad till 18 år) är 5-15 mg/kg per dag (se avsnitt 4.2).

Det finns mer information i slutet av bipacksedeln under "Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal".

#### Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1110/001

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 10/04/2017  
Datum för den senaste förnyelsen:

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

Då detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14.8 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
I syfte att samla in långsiktiga säkerhetsdata och effektdata för patienter som behandlas med kenodeoxicholsyra, kommer innehavaren av godkännandet för försäljning att lämna in resultaten från en studie av ett register med patienter som har medfödda fel i primär gallsyrasyntes på grund av brist på sterol 27-hydroxylas. Patienterna är spädbarn, barn och ungdomar i åldern 1 månad till 18 år, och vuxna.	Studieresultat – PSUR och årliga omprövningar

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Chenodeoxycholic acid Leadiant 250 mg hårda kapslar  
kenodeoxicholsyra

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

1 kapsel innehåller 250 mg kenodeoxicholsyra.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

100 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Tas via munnen

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Leadiant GmbH  
Liebherrstr. 22  
80538 München  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1110/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Chenodeoxycholic acid Leadiant

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTERFÖRPACKNINGAR**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Chenodeoxycholic acid Leadiant 250 mg hårda kapslar  
kenodeoxicholsyra

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Leadiant GmbH

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Chenodeoxycholic acid Leadiant 250 mg hårda kapslar** kenodeoxicholsyra

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

#### **Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Chenodeoxycholic acid Leadiant är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Chenodeoxycholic acid Leadiant
3. Hur du tar Chenodeoxycholic acid Leadiant
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Chenodeoxycholic acid Leadiant ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Chenodeoxycholic acid är och vad det används för**

Chenodeoxycholic acid Leadiant-kapslar innehåller en substans som kallas kenodeoxicholsyra. Denna substans produceras normalt av levern från kolesterol. Det är en del av gallan, en vätska som bidrar till att smälta fett och vitaminer från mat. Patienter med ett sällsynt tillstånd som kallas cerebrotendinös xantomatos (CTX) kan inte producera kenodeoxicholsyra, vilket gör att det ansamlas fett i olika områden i kroppen. Detta kan skada de berörda områdena.

Chenodeoxycholic acid Leadiant-kapslar behandlar CTX genom att ersätta kenodeoxicholsyran, så att ansamlingen av fett förhindras.

Chenodeoxycholic acid Leadiant-kapslar kan användas från en månads ålder och patienter med CTX måste behandlas under resten av livet.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Chenodeoxycholic acid Leadiant**

##### **Ta inte Chenodeoxycholic acid Leadiant**

- om du är allergisk mot kenodeoxicholsyra eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

##### **Varningar och försiktighet**

Chenodeoxycholic acid Leadiant användas under övervakning av läkare. Under din behandling testar läkaren blod och urin för att se hur du svarar på detta läkemedel, och för att kunna justera dosen om det behövs. Tester kan behöva göras oftare om du växer snabbt, om du är sjuk (t.ex. har problem med levern), eller om du är gravid. Läkaren talar om för dig om du av någon anledning måste avsluta behandlingen med Chenodeoxycholic acid Leadiant.

### **Spädbarn (yngre än 1 månad)**

Säkerhet och effekt för Chenodeoxycholic acid Lediand har inte studerats på spädbarn som är yngre än en månad.

### **Andra läkemedel och Chenodeoxycholic acid Lediand**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Följande läkemedel kan påverka halten Chenodeoxycholic acid Lediand:

- ciklosporin och sirolimus (läkemedel som används för att hämma immunsystemet)
- fenobarbital (ett läkemedel mot epilepsi).

Om läkaren anser att det är nödvändigt för dig att ta ciklosporin, sirolimus eller fenobarbital måste resultaten av blod- och urintester övervakas noga och dosen av Chenodeoxycholic acid Lediand justeras vid behov.

P-piller kan påverka hur Chenodeoxycholic acid Lediand verkar och göra det mindre effektivt. Du bör inte ta p-piller medan du tar Chenodeoxycholic acid. Diskutera lämpliga preventivmetoder med din läkare.

Följande läkemedel kan minska effekten av chenodeoxicholsyra:

- kolestyramin, kolestipol (avskiljer gallsyra)
- läkemedel mot halsbränna (antacida) som innehåller aluminiumhydroxid och/eller smektit (aluminiumoxid)

Om du måste ta kolestyramin ska du ta Chenodeoxycholic acid Lediand antingen en timme före kolestyramin eller 4-6 timmar efter.

Kolestipol och läkemedel mot halsbränna ska tas antingen 2 timmar före eller 2 timmar efter Chenodeoxycholic acid Lediand.

Tala med din läkare om du tar något av dessa läkemedel.

### **Graviditet**

Du bör inte ta Chenodeoxycholic acid Lediand under graviditet. Det kan finnas en risk för det ofödda barnet. Om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.

### **Amning**

Det är okänt om chenodeoxicholsyra utsöndras i bröstmjölk. Tala om för läkaren om du ammar eller planerar att göra det. Läkaren kommer att hjälpa dig bestämma om du ska sluta amma eller sluta ta Chenodeoxycholic acid Lediand, med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med Chenodeoxycholic acid Lediand för modern.

### **Preventivmedel för kvinnor**

Kvinnor som kan bli gravida ska använda en effektiv preventivmetod medan de tar Chenodeoxycholic acid Lediand. P-piller rekommenderas ej (se ”Andra läkemedel och Chenodeoxycholic acid Lediand”). Diskutera lämpliga preventivmetoder med din läkare.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Chenodeoxycholic acid Lediand förväntas inte ha någon påverkan på din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

## **3. Hur du tar Chenodeoxycholic acid Lediand**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Vanlig startdos för vuxna är en 250 mg kapsel tre gånger dagligen. Maximal dos är en 250 mg kapsel fyra gånger dagligen. Kapslarna ska sväljas hela med vatten vid ungefär samma tid varje dag.

Kapslarna kan tas med eller utan mat. Läkaren kan öka din dos beroende på hur din kropp svarar på behandlingen. Läkaren avgör hur många kapslar du behöver ta, och när du ska ta kapslarna.

#### **Användning för barn och ungdomar (från en månads ålder till 18 år)**

För spädbarn, barn och ungdomar beräknas dosen baserat på barnets vikt. Startdosen beräknas med 5 mg per kg per dag. Maximal dos för barn är 15 mg per kg per dag. Läkaren avgör hur många gånger och när ditt barn ska få dosen/doserna för att komma upp i den totala dagliga dosen. Läkaren kan ändra dosen beroende på hur ditt barn svarar på behandling.

För spädbarn, barn och personer som inte kan svälja kapslar eller behöver ta en dos under 250 mg kan en kapsel öppnas och innehållet blandas med 8,4 % natriumbikarbonatlösning. Den aktiva substansen löser sig i natriumbikarbonatlösningen men allt innehåll i kapseln blir inte upplöst och därför ser det ut som en blandning. Denna blandning kan beredas och lämnas ut till dig av apoteket. Blandningen ska tillhandahållas i en glasflaska och kan förvaras i upp till sju dagar. Blandningen ska förvaras i skydd mot kyla och får ej frysas. Läkaren eller apotekspersonalen ger dig anvisningar om hur mycket av blandningen ditt barn behöver ta och hur ofta. Blandningen innehåller natrium, så tala om för läkaren om du står på saltfattig kost.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Chenodeoxycholic acid Leadiant**

Det är osannolikt att Chenodeoxycholic acid Leadiant skulle orsaka allvarliga biverkningar. Vänd dig till läkaren för att få råd om du eller ditt barn har tagit mer än den föreskrivna mängden.

#### **Om du har glömt att ta Chenodeoxycholic acid Leadiant**

Hoppa över den glömda dosen och ta nästa dos vid den vanliga tiden. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

#### **Om du slutar att ta Chenodeoxycholic acid Leadiant**

Det här läkemedlet är avsett för långvarig användning. Du ska inte sluta att ta Chenodeoxycholic acid Leadiant utan att först tala med läkaren. Om du slutar att ta detta läkemedel kan dina symtom förvärras.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

#### **Biverkningar utan känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)**

- förstoppning
- problem med levern.

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Chenodeoxycholic acid Leadiant ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är kenodeoxicholsyra. Varje kapsel innehåller 250 mg kenodeoxicholsyra.
- Övriga innehållsämnen är:  
Kapselinnehåll: majsstärkelse, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri silica.  
Kapselhölje: gelatin, titandioxid (E 171), kinolingult (E 104), erytrosin (E 127).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Chenodeoxycholic acid Leadiant tillhandahålls som hårda kapslar med storlek 0, 21,7 mm långa. Kapslarna består av en gul underdel och en orange överdel och innehåller ett vitt komprimerat pulver.

Chenodeoxycholic acid Leadiant finns i blisterförpackningar med 100 hårda kapslar.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Leadiant GmbH  
Liebherrstr. 22  
80538 München  
Tyskland  
e-post: [info@leadiantbiosciences.com](mailto:info@leadiantbiosciences.com)

### **Tillverkare**

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

### **Denna bipacksedel ändrades senast**

### **Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

---

## **Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal**

### *Beredning av suspension av kenodeoxicholsyra*

För barn och ungdomar (1 år till 18 år) samt till vuxna som inte kan svälja kapslar och/eller måste ta en dos under 250 mg, kan en kapsel öppnas och innehållet tillsättas till 25 ml natriumbikarbonatlösning 8,4 % (1 mmol/ml) för att få en suspension som innehåller kenodeoxicholsyra 10 mg/ml.

För spädbarn (1 månad till 11 månader) kan en kapsel öppnas och innehållet tillsättas till 50 ml natriumbikarbonatlösning 8,4 % (1 mmol/ml) för att få en suspension som innehåller kenodeoxicholsyra 5 mg/ml.

Rör om i blandningen tills allt pulver är suspenderat. Var noga med att skrapa ner allt pulver från skålens sida i blandningen och rör om (i cirka fem minuter) för att se till att det inte finns några klumpar. Blandningen är färdig när det inte syns några klumpar eller något pulver.

Den framställda suspensionen innehåller 22,9 mg natrium per ml, vilket behöver tas med i beräkningen av patienter som står på en saltfattig diet.

Det rekommenderas att denna suspension bereds av apoteket och att föräldern får anvisningar om hur suspensionen ska administreras.

Suspensionen ska förvaras i en glasflaska. Förvaras i skydd mot kyla. Suspensionen är därefter stabil i upp till sju dagar.

Apoteket ska tillhandahålla orala dossprutor med lämplig volym och gradering för administrering av suspensionen. De korrekta volymerna ska helst vara markerade på den orala sprutan.

En apoteketikett ska fästas på flaskan och inkludera patientens namn, doseringsanvisningar, utgångsdatum, läkemedlets namn och annan erforderlig information som behövs för att följa lokala apoteksbestämmelser.

Läkaren ska ge information om vilken dos som ska ges beroende på barnets vikt. Dosintervallet för pediatriiska patienter (1 månad till 18 år) är 5–15 mg/kg per dag.

*Dosberäkning (barn 1–11 år, ungdomar 12–18 år och vuxna) kenodeoxicholsyra 10 mg/ml suspension*

Daglig dos:	$(\text{Vikt i kg}) \times (\text{dos i mg/kg}) = \text{daglig dos i mg}$
Delad dos*	$\frac{(\text{Daglig dos i mg})}{\text{Dosfrekvens}} = \text{delad dos i mg}$
Volym som ska administreras:	$\frac{(\text{Delad dos i mg}) \times \mathbf{1\ ml}}{\mathbf{10\ mg}} = \text{mängd suspension som ska ges}$
Exempel:	<p>Patient som väger <b>10 kg</b> och står på en dos om <b>15 mg/kg</b> av kenodeoxicholsyra.</p> <p>Den totala dagliga dosen =  <math>10\ \text{kg} \times 15\ \text{mg/kg} = 150\ \text{mg}</math></p> <p>Den delade dosen när den ges tre gånger om dagen =  <math>\frac{150\ \text{mg}}{3} = 50\ \text{mg}</math></p> <p>Motsvarande mängd suspension som ska ges =  <math>\frac{(50\ \text{mg} \times \mathbf{1\ ml})}{\mathbf{10\ mg}} = \mathbf{5\ ml}</math></p>
*antal delade doser beroende på läkarens anvisningar.	

*Dosberäkning (spädbarn 1 månad–11 månader) kenodeoxicholsyra 5 mg/ml suspension*

Daglig dos:	$(\text{Vikt i kg}) \times (\text{dos i mg/kg}) = \text{daglig dos i mg}$
Delad dos*	$\frac{(\text{Daglig dos i mg})}{(\text{Dosfrekvens})} = \text{delad dos i mg}$
Volym som ska administreras:	$\frac{(\text{Delad dos i mg}) \times \mathbf{1\ ml}}{\mathbf{5\ mg}} = \text{mängd suspension som ska ges}$
Exempel:	<p>Patient som väger <b>3 kg</b> och står på en dos om <b>5 mg/kg</b> av kenodeoxicholsyra.</p> <p>Den totala dagliga dosen =  <math>3\ \text{kg} \times 5\ \text{mg/kg} = 15\ \text{mg}</math></p> <p>Den delade dosen när den ges tre gånger om dagen =  <math>\frac{15\ \text{mg}}{3} = 5\ \text{mg}</math></p> <p>Motsvarande mängd suspension som ska ges =  <math>\frac{(5\ \text{mg} \times \mathbf{1\ ml})}{\mathbf{5\ mg}} = \mathbf{1\ ml}</math></p>
*antal delade doser beroende på läkarens anvisningar.	