

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kolbam 50 mg kovat kapselit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg koolihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

50 mg:n kapseli: koon numero 2 kapseli, jossa on kirkkaanoranssi kansi ja runko (musta painatus "ASK001" ja "50mg"). Kapselit sisältävät valkoista jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kolbam on tarkoitettu primaaristen sappihappojen synteesin synnynnäisten häiriöiden hoitoon, kun syynä on steroli-27-hydroksylaasin puutos (joka ilmenee serebrotendinoosisena ksantomatoosina, CTX), 2- (tai α -) metyyliasyyli-CoA-rasemaasin (AMACR) puutos tai kolesteroli 7 α -hydroksylaasin (CYP7A1) puutos, vauvoille, lapsille ja nuorille, joiden ikä vaihtelee yhden kuukauden iästä 18 vuoteen, sekä aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Käyttöaiheissa mainittujen entsyymipuutos sairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin tai lastenlääkärin on aloitettava hoito ja valvottava sitä.

Annostus

Koolihapon suositeltava annos aikuisille ja lapsille primaaristen sappihappojen synteesin synnynnäisten häiriöiden hoidossa on 10–15 mg/kg päivässä kerta-annoksena tai useaan annokseen jaettuna. Annosta titrataan siten, että haluttu vaikutus saavutetaan, mutta enimmäisannosta 15 mg/kg päivässä ei saa ylittää.

Jos laskettu annos ei ole jaollinen viidelläkymmenellä, valitaan lähin annos, joka ei saa ylittää päiväannosta 15 mg/kg, jos se riittää laskemaan virtsan sappihappopitoisuutta. Jos ei riitä, on valittava yhtä ylempi annos.

Potilaita on seurattava kolmen kuukauden välein ensimmäisen vuoden ajan, kuuden kuukauden välein kolmen seuraavan vuoden ajan ja sen jälkeen kerran vuodessa. Mikäli koolihappohoidolla ei saavuteta hoitovastetta, tulee muita vaihtoehtoisia hoitoja harkita (ks. kohta 4.4).

Hoidon aloittamisen ja annoksen määrittämisen aikana seerumin ja virtsan sappihappopitoisuutta on seurattava tiheästi sopivien analyysimenetelmien avulla. Epänormaalien sappihappometaboliittien,

jotka syntetisoituvat myöhemmin, pitoisuudet on määritettävä. Hoidossa tulee käyttää pienintä koolihappoannosta, joka vähentää sappihappometaboliittien pitoisuuden niin lähelle nollaa kuin mahdollista.

Potilaita, joita on aikaisemmin hoidettu muilla sappihapoilla tai koolihappovalmisteilla, on seurattava tarkasti edellä kuvatulla tavalla Kolbam -hoidon aloittamisen aikana. Annosta on muutettava vastaavasti edellä kuvatulla tavalla.

Myös maksa-arvoja on seurattava. Samanaikainen seerumin gammaglutamyyli transferaasin (GGT), alaniini aminotransferaasin (ALAT) ja/tai seerumin sappihappojen arvojen suureneminen yli viitealueen voi viitata yliannostukseen. Transaminaasiarvojen ohimenevää suurenemista on havaittu koolihappohoidon alussa, mutta annosta ei tarvitse pienentää, jos GGT-arvo ei ole suurentunut ja jos seerumin sappihappopitoisuudet pienenevät tai ovat normaalin rajoissa.

Hoidon alkuvaiheen jälkeen seerumin ja virtsan sappihapot (sopivien analyysimenetelmien avulla) sekä maksa-arvot on tutkittava vähintään kerran vuodessa, ja annosta on tarvittaessa muutettava. Tutkimuksia on lisättävä tai tehtävä useammin hoidon seuraamiseksi, jos potilaalla on kasvupyrähdys, jokin toinen sairaus samaan aikaan tai jos potilas on raskaana (ks. kohta 4.6).

Erityispotilasryhmät

Familiaalinen hypertriglyseridemia

Koolihapon oletetaan imeytyvän heikosti suolistosta potilailla, joilla on hiljattain diagnosoitu familiaalinen hypertriglyseridemia tai joiden suvussa esiintyy sitä. Familiaalista hypertriglyseridemiaa sairastavien potilaiden koolihappoannos on määritettävä ja sitä on muutettava tarvittaessa. Suurempi annos voi olla tarpeen, jotta virtsan sappihappopitoisuus saadaan laskemaan (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Koolihapon turvallisuutta ja tehoa alle yhden kuukauden ikäisten vastasyntyneiden hoidossa ei ole osoitettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Koolihapon turvallisuutta ja tehoa iäkkäiden potilaiden hoidossa ei ole osoitettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Tietoja lääkevalmisteen käyttämisestä munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole saatavana. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti, ja koolihappoannos on titrattava yksilöllisesti.

Maksan vajaatoiminta

Suurimmalla osalla potilaista, joilla on synnynnäinen sappihappojen aineenvaihduntahäiriö, esiintyi jonkinasteista maksan vajaatoimintaa, kun sairaus diagnosoitiin. Hoito lievensi maksan vajaatoimintaa tai paransi sen potilaiden enemmistöllä. Koolihappoannos on määritettävä yksilöllisesti.

Tietoja ei ole koolihappohoidosta potilaille, joilla on synnynnäinen sappihappojen aineenvaihduntahäiriö ja perussairauteen liittymätön maksan vajaatoiminta. Koska tällaisista potilasryhmistä ei ole kliinistä kokemusta, suosituksia annoksen säätämisestä ei voida antaa. Potilaita, joilla on perussairauteen liittymätön maksan vajaatoiminta ja jotka saavat koolihappohoitoa, on seurattava huolellisesti.

Antotapa

Koolihappo on suositeltavaa ottaa aterian kanssa (ks. kohta 4.5) suurin piirtein samaan aikaan joka päivä, aamuisin ja/tai iltaisin. Kapselit tulee niellä kokonaisina veden kanssa. Vauvoille ja pienille lapsille, jotka eivät osaa niellä kapseleita, kapselit voidaan avata ja sisältö voidaan lisätä äidinmaidonkorvikkeeseen tai mehuun. Katso lisätietoja kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Fenobarbitaalin käyttö samanaikaisesti koolihapon kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koolihappohoito on lopetettava, mikäli maksan toimintakyky ei protrombiiniajalla mitattuna parane kolmen kuukauden kuluessa koolihappohoidon aloittamisesta. Virtsan samanaikaista kokonaissappihappopitoisuuden pienenemistä on seurattava.

Jos vakavasta maksan toimintahäiriöstä on selviä viitteitä, hoito on lopetettava tarvittaessa aikaisemmin.

Familiaalinen hypertriglyseridemia

Koolihappo saattaa imeytyä heikosti suolistosta, jos potilaalla on hiljattain diagnosoitu familiaalinen hypertriglyseridemia tai potilaan suvussa esiintyy sitä. Näillä potilailla koolihappoannos on määritettävä ja sitä on muutettava tarvittaessa (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koolihapon ja muiden lääkevalmisteiden samanaikaista ottamista tai ruokailua koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Fenobarbitaalin on osoitettu lisäävän poolin kokoa ja koolihapon vaihtumisnopeutta, joten sillä on vastakkainen vaikutus kuin se, mihin koolihappohoidolla pyritään. Siksi fenobarbitaalin käyttö koolihappohoitoa saavilla potilailla on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Koolihapolla on yhteisvaikutuksia lähinnä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat keskeyttää sappihappojen enterohepaattisen kierron. Tällaisia ovat esimerkiksi sappihappoja sitovat aineet kolestyramiini, kolestipoli ja kolesevelaami. Alumiinipohjaisten antasidien on osoitettu adsorboivan sappihappoja *in vitro*, ja ne oletettavasti pienentävät koolihapon pitoisuutta samalla tavalla kuin sappihappoja sitovat aineet. Jos jotakin näistä aineista sisältävän valmisteen käyttö on tarpeen, se on otettava vähintään viisi tuntia ennen koolihapon ottamista tai vähintään viisi tuntia sen jälkeen.

Siklosporiini muuttaa koolihapon farmakokinetiikkaa estämällä sappihappojen imeytymistä ja erittymistä maksassa ja sappirakossa. Lisäksi se vaikuttaa koolihapon farmakodynamiikkaan estämällä kolesterolin-7- α -hydroksylaasin toimintaa. Siklosporiinin samanaikaista käyttöä tulee siksi välttää. Jos siklosporiinin käyttöä pidetään tarpeellisena, seerumin ja virtsan sappihappopitoisuuksia on seurattava tarkkaan, ja koolihappoannosta on tarvittaessa muutettava.

Estrogeenit, ehkäisytabletit ja klofibraatti (sekä mahdollisesti muut lipidipitoisuutta pienentävät aineet) lisäävät kolesterolin erittymistä maksasta sappien ja edistävät kolesterolisappikivien muodostumista, joten ne voivat heikentää koolihapon tehoa. Lääkeaineet, jotka voivat aiheuttaa kolestaasia estämällä maksan kuljetusproteiineja, voivat heikentää koolihappohoidon tehoa. Tällaisissa tapauksissa koolihapon pitoisuutta seerumissa tai sappinesteessä on seurattava huolellisesti, ja annosta on tarvittaessa muutettava.

Ruoan vaikutusta koolihapon hyötyosuuteen ei ole tutkittu. Teoriassa on mahdollista, että koolihapon ottaminen aterian kanssa saattaa lisätä sen hyötyosuutta ja parantaa sen siedettävyyttä. Koolihappo on suositeltavaa ottaa aterian yhteydessä (ks. kohta 4.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Koolihapon käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain vähän turvallisuustietoja. Koolihappoa käyttävillä naisilla on raportoitu normaaleja raskauden lopputuloksia. Vähäiset tiedot eläinkokeista eivät viittaa suoraan lisääntymistoksisuuteen (ks. kohta 5.3). Koolihappohoitoa voidaan harkita raskauden aikana, jos lääkäri katsoo, että potilaalle koituva hyöty on suurempi kuin mahdolliset riskit.

Imetys

Koolihapon ja sen metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole riittävästi tietoa. Eläimistä saaduista tiedoista ilmenee, että koolihappo erittyy rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Hoitoannoksia käytettäessä ei ole odotettavissa rintamaidolla ruokittuihin vastasyntyneisiin kohdistuvia vaikutuksia, koska imettävän äidin systeeminen altistus koolihapolle on vähäistä (ks. kohta 5.2). Koolihappoa voidaan käyttää imetyksen aikana, jos lääkäri katsoo, että potilaalle koituva hyöty on suurempi kuin mahdolliset riskit.

Hedelmällisyys

Tietoja koolihapon vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole käytettävissä. Normaaleita hoitoannoksia käytettäessä sen ei odoteta vaikuttavan hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Koolihapolla ei ole vaikutusta tai sillä on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Koolihappoa saavien potilaiden (aikuisten ja lasten) haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita. Tärkeimmät havaitut haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa. Tapahtumat olivat ohimeneviä eivätkä yleensä haitanneet hoitoa.

Taulukko haittavaikutuksista

Kliinisten tutkimusten tietojen perusteella koolihappoa saavien potilaiden (aikuisten ja lasten) haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita. Ne on lueteltu seuraavassa taulukossa. Haittavaikutukset luokitellaan elinjärjestelmittäin seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Taulukossa on esitetty myös kirjallisuudessa ilmoitetut haittavaikutukset, joiden yleisyyttä ei tunneta.

MedDRAn elinjärjestelmäluokitus	Suosittelutermi	Yleisyys
<i>Hermosto</i>	Lievä perifeerinen neuropatia	Yleinen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ripuli Lievä pahoinvointi Lievä refluksi Keskivaikea ripuli Ruokatorven refluksitulehdus	Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen
<i>Maksa ja sappi</i>	Keltatauti Kohonneet transaminaasipitoisuudet seerumissa Sappikivet	Yleinen Tuntematon Tuntematon
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	Iholeesiöt Kutina	Yleinen Tuntematon
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Huonovointisuus	Yleinen

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Kirjallisuudessa ilmoitetut haittavaikutukset ovat kutina ja seerumin kohonneet transaminaasipitoisuudet yhdellä tai kahdella lapsella, jotka saivat suuria annoksia koolihappoa. Nämä haittavaikutukset kuitenkin hävisivät, kun annosta pienennettiin. Myös ripulia tiedetään ilmenevän liian suurten koolihappoannosten yhteydessä. Sappikivistä on ilmoitettu pitkään kestäneen hoidon jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) ilmoitetun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen viittaavista oireista (tai liian suurista annoksista) on ilmoitettu, mukaan luettuna tahaton yliannostus. Kliiniset oireet rajoittuivat kutinaan ja ripuliin. Laboratoriokokeet osoittivat seerumin gammaglutamyyli-transferaasiarvojen (GGT) sekä sappihappopitoisuuksien suurentuneen. Kun annosta pienennettiin, kliiniset oireet hävisivät ja epänormaalit laboratorioarvot korjaantuivat normaaleiksi.

Yliannostustapauksissa potilasta on seurattava ja hoidettava oireenmukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sapeneritystä lisäävät valmisteet ja maksan suoja-aineet, sappihappovalmisteet, ATC-koodi: A05AA03

Vaikutusmekanismi

Koolihapon antamisen jälkeen sappihappojen synteesi vaimentuu, ja epänormaalien sappihappojen määrä vähenee voimakkaasti tai ne häviävät lähes kokonaan. Samalla kun poikkeavat sappihappometaboliitit häviävät, maksaentsyymien pitoisuus seerumissa pienenee ja normalistuu.

Suun kautta otettava koolihappohoito stimuloi terapeuttisina annoksina käytettynä sapen virtausta ja eritystä, estää sappihappojen maksatoksisten ja kolestaattisten esimuotojen tuotantoa ja kertymistä sekä edistää rasvan imeytymistä ilman toksisia sivuvaikutuksia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Primaaristen sappihappojen synteessin synnynnäiset häiriöt johtuvat pääasiassa koolihapon ja kenodeoksikoolihapon synteessin tärkeimpiä reaktioita katalysoivien entsyymien synnynnäisistä puutteista. Kirjallisuudessa on kuvattu useita entsyymipuutoksia. Primaareja puutoksia ovat esimerkiksi seuraavat:

- steroli-27-hydroksylaasin puutos (joka ilmenee serebrotendinoosisena ksantomatoosina, CTX)
- 2- (tai α -) metyyliasyyli-CoA-rasemaasin (AMACR) puutos
- kolesteroli 7 α -hydroksylaasin (CYP7A1) puutos.

Eksogeenisen koolihappohoidon tarkoitus on korvata fysiologista sappihappoa, kun potilaalla on sappihappojen synteessin synnynnäinen häiriö. Koolihappo on ihmisen primaarinen sappihappo, josta tärkeät fysiologiset toiminnot ovat riippuvaisia. Puuttuvan koolihapon korvaamisella pyritään palauttamaan tämän sappihapon päätoiminnot, joita ovat lipidien kuljetus sekamiselleinä, kolipaasin sekä rasvan pilkkoutumisen ja imeytymisen aktivointi, rasvaliukoisten vitamiinien imeytyminen ja sapen virtauksen lisääminen, mikä estää sappitukoksia.

Koolihapon farmakodynaaminen vaikutus perustuu sappihapon toksisten osittaisten biosynteesisuotteiden muodostumisen feedback-inhibiitioon. Myrkyllisiä metaboliitteja muodostuu, kun sappihapon normaalissa synteessireitissä on tukoksia. Koolihappo vaimennussäätlee sappihapon biosynteesiä aktivoimalla farnesoidi X -reseptorin (FXR), mikä vähentää CYP7A1-geenin transkriptiota. CYP7A1 koodaa sappihapposynteessin nopeutta rajoittavaa entsyymiä, kolesteroli-7- α -hydroksylaasia. Kaikissa primaaristen sappihappojen synteessin häiriöissä, jotka johtuvat biosynteessireitin entsyymipuutoksista, primaaristen sappihappojen puute aiheuttaa sappitukoksia ja sappihappojen toksisten esimuotojen hallitsematonta kertymistä. Koolihappohoito perustuu sapen virtauksen parantamiseen, rasvan imeytymiseen ja sappihapposynteessin fysiologisen feedback-inhibition palauttamiseen, jolloin sappihapon myrkyllisten esiasteiden tuotanto vähenee.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkimus CAC-91-10-10 (maksasairauden syntyä koskeva tutkimus potilailla, joilla on synnynnäinen sappihappojen aineenvaihduntahäiriö) tehtiin vuosina 1992–2009. Siinä arvioitiin koolihapon tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli todettu synnynnäinen sappihappojen aineenvaihduntahäiriö. Se oli avoin ja satunnaistamaton yhden tutkimushaaran tutkimus. Kliiniseen tutkimukseen osallistui yhteensä 85 potilasta. Näistä 85 potilaasta 52:lla oli primaaristen sappihappojen synteessin häiriö sisältäen seuraavat kolme yksittäistä entsyymiä:

- steroli-27-hydroksylaasin puutos (joka ilmenee serebrotendinoosisena ksantomatoosina, CTX) (n = 5)
- 2- (tai α -) metyyliasyyli-CoA-rasemaasin (AMACR) puutos (n = 1)
- kolesteroli 7 α -hydroksylaasin (CYP7A1) puutos (n = 1).

Kaikkiaan 79 potilasta sai koolihappohoitoa. Näistä 49 potilaalla oli primaari entsyymipuutos.

Tutkimus CAC-002-01 (avoin yhden keskuksen satunnaistamaton jatkotutkimus, joka koski koolihappokapseleiden käyttöä potilailla, joilla on synnynnäinen sappihappojen synteessin häiriö) oli tutkimuksen CAC-91-10-10 jatkotutkimus, joka aloitettiin 1. tammikuuta 2010. Tutkimus oli avoin, yhden tutkimushaaran satunnaistamaton tutkimus, johon osallistui soveltuvia potilaita, jotka olivat saaneet koolihappoa aiemmin tutkimuksessa CAC-91-10-10, sekä äskettäin diagnosoituja potilaita. Koolihappohoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin potilailla, joilla oli synnynnäinen sappihappojen aineenvaihduntahäiriö. Kliiniseen tutkimukseen osallistui yhteensä 41 potilasta, jotka saivat vähintään yhden annoksen koolihappoa. Näistä 41 potilaasta 29:llä oli primaaristen sappihappojen synteessin häiriö mukaan lukien steroli-27-hydroksylaasin puutos (joka ilmenee serebrotendinoosisena ksantomatoosina, CTX) (n=4).

Kaikissa tutkimuksissa käytetty annos oli 10–15 mg/kg päivässä.

Teho osoitettiin kahdella tavalla:

- (a) koolihappohoito parantaa maksan toimintaa, mikä ilmenee maksan toimintakokeiden parantuneina tuloksina
- (b) FAB-MS-tiedot osoittivat, että koolihappohoito pienensi epänormaaleiden virtsan sappihappojen pitoisuutta (mikä oli johtanut diagnoosiin).

Kaikkiaan 49 potilaalla niistä, jotka saivat hoitoa tutkimuksessa CAC-91-10-10, oli yksittäisen entsyymin puutos. Tässä potilasryhmässä noin neljännes oli enintään kuuden kuukauden ikäisiä diagnosointihetkellä ja noin kolmannes oli iältään 7–36 kuukautta. Tässä alaryhmässä potilaat olivat keskimäärin kolmevuotiaita hoidon alkaessa. Nuorimmat olivat 0-vuotiaita ja vanhimmat 14-vuotiaita.

Tutkimuksessa CAC-002-01 potilaiden keskimääräinen ikä tutkimuksen alkaessa oli 9,0 vuotta, ja vaihteluväli oli 0,3–35 vuotta. Potilailla on usein merkitseviä samanaikaisia sairauksia, kuten keskushermoston toiminnan heikkeneminen, jota ei voida parantaa hoitamalla sappikierron häiriötä.

Tutkimuksessa CAC-91-10-10 hoitoa saaneiden joukosta 49 potilaalla oli yksittäisen entsyymin puutos, ja nämä potilaat sisältyivät turvallisuusanalyysiin. Näistä 42 potilaalle tehtiin vähintään yksi virtsan sappihappojen arviointi ennen hoitoa ja sen jälkeen sekä maksan toimintatestit. Nämä tiedot sekä pituus ja paino sisältyivät tehon primaarianalyysiin.

Niistä yllä kuvatuista 52 potilaasta, jotka osallistuivat CAC-91-10-10-tutkimukseen 17-vuotisen tutkimusjakson aikana, kuusi kuoli, kolmella ei havaittu hoidon vaikutusta, neljä lopetti tutkimuksen, kymmenen jäi pois seurannasta ja yhden tietojen haku ei onnistunut.

Niistä yllä kuvatuista 29 potilaasta, jotka saivat hoitoa tutkimuksessa CAC-002-01, kolme potilasta lopetti haittavaikutusten takia ja yksi potilas kuoli.

Tutkimuksen CAC-91-10-10 tehon analyysi osoitti, että koolihappohoidolla oli erittäin myönteinen vaikutus, sillä se vähensi merkitsevästi virtsan sappihappojen eritystä potilailla, joilla oli yhden entsyymin puutos. Yksittäisissä puutosryhmissä havaittiin yleistä parannusta epätyypillisten virtsan sappihappojen määrässä.

Tehon analyysi ositettuna entsyymin puutoksen mukaan osoitti myös, että koolihappohoito paransi merkitsevästi potilaiden ALT- ja AST-arvoja. Päädiagnoosin osalta ALT- ja AST-arvot paranivat yksittäisissä puutosryhmissä.

Tutkimuksen CAC-002-01 välianalyysissä arvioitiin tehoa virtsan sappihappoihin ja transaminaaseihin. Tilastollisesti merkitsevää muutosta ei havaittu, kun lähtötasoa verrattiin huonoimpaan lähtötason jälkeiseen arvoon koko tutkimusväestössä, johon kuului potilaita, jotka saivat koolihappoa tutkimuksen alussa, sekä potilaita, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa. Vastaavia tuloksia saatiin pituuden ja painon analyysissä. Keskimääräiset kokonaisbilirubiiniarvot pysyivät myös vakaina analyysissä, jossa verrattiin lähtötasoa huonoimpaan lähtötason jälkeiseen arvoon.

Pediatriset potilaat

Raportoitu kliininen kokemus koskee potilasryhmää, jolla on primaaristen sappihappojen synteessin häiriö. Ryhmään kuului pääosin vähintään yhden kuukauden ikäisiä vastasyntyneitä sekä lapsia ja nuoria.

Muita tietoja

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa sairauden harvinaisuuden ja eettisten syiden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvetön.

5.2 Farmakokinetiikka

Sappihappojen, kuten koolihapon, jakautuminen ja farmakologiset vaikutukset rajoittuvat lähinnä enterohepaattisen kiertoon, johon kuuluvat suoli, porttilaskimo, maksa ja sappitiet.

Suun kautta annettu koolihappo imeytyy passiivisen diffuusion kautta koko maha-suolikanavan alueelta. Imeydyttyään eksogeeninen koolihappo siirtyy elimistön sappihappopooliin ja käy läpi monta enterohepaattista kiertoa. Koolihappo kulkeutuu maksaan porttilaskimoveressä, jossa se sitoutuu albumiiniin kohtalaisesti. Maksaan koolihappo kulkeutuu porttilaskimon verestä useiden mekanismien avulla, joita ovat esimerkiksi passiivinen diffuusio ja kuljetusproteiinit. Maksassa koolihappo amidoituu lajikohtaisessa suhteessa glysiinin ja/tai tauriinin kanssa vesiliukoisempaan konjugoituneeseen muotoon. Konjugoitunut koolihappo erittyy sappeen ja kulkeutuu ohutsuoleen, jossa se tekee yhdessä muiden sapen komponenttien kanssa pääasiallisen ruoansulatukseen liittyvän tehtävänsä. Konjugoitunut koolihappo imeytyy ileumin kuljetusproteiinien välityksellä, kulkeutuu takaisin maksaan ja aloittaa uuden enterohepaattisen kierron.

Konjugoitunut koolihappo, joka ei imeytynyt ileumissa, kulkeutuu paksusuoleen, jossa se voi joutua bakteriaaineenvaihdunnan ja erityisesti dekonjugaation ja 7-dehydroksylaation kohteeksi. Dekonjugoitunut koolihappo ja deoksikoolihappo, joka on 7-dehydroksylaation tuote, imeytyvät passiivisesti ja kulkeutuvat porttilaskimon veren mukana takaisin maksaan, missä ne konjugoituvat uudelleen. Tällä tavoin suurin osa sappihappopoolista säilyy ja kiertää useita kertoja ruokailun aikana. Imeytymätön koolihappo erittyy ulosteen mukana joko muuttumattomana tai bakteriaaineenvaihdunnan aiheuttaman dehydroksylaation jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Pieni määrä tutkimuksia on osoittanut, että eläimet sietivät hyvin koolihappoa, kun sitä annettiin suun kautta enintään 26 viikon ajan merkitsevästi hoitoannoksia suurempina annoksina. Kuolleisuutta tai vaikutusta ruumiinpainoon tai ravinnonkulutukseen ei ilmennyt eikä maksan merkitsevistä makroskooppisista tai mikroskooppisista löydöksistä ollut näyttöä. Toistuvaa altistusta koskevissa tutkimuksissa usein ilmoitettuja koolihapon vaikutuksia olivat painonlasku, ripuli ja maksavaurio, johon liittyi transaminaasien nousua. Näiden katsotaan liittyvän sappihappoaineenvaihdunnan farmakologisiin vaikutuksiin. Maksan painon lisääntymistä ja sappikiviä on raportoitu toistuvaa altistusta koskevista tutkimuksista, joissa koolihappoa annettiin yhtä aikaa kolesterolin kanssa.

Kun rotille annettiin koolihappoa 30 päivän ajan noin neljä kertaa hoitoannoksia suurempina annoksina, niillä ilmeni lievää verenpaineen nousua, suurentunut vasokonstriktiovaste noradrenaliinille sekä aldosteronin pienentyneitä pitoisuuksia ja kortikosteronin suurentuneita pitoisuuksia, mutta kliinisiä oireita ei havaittu.

Koolihappo ei ole mutageeninen, mutta kun koolihappoa on annettu samanaikaisesti tunnettujen karsinogeenien kanssa, kasvainten muodostuminen on ollut suurempaa kuin pelkkää tunnettua karsinogeenia käytettäessä. Siksi koolihappo on määritetty kasvainpromootoriksi. Syyksi arvellaan sekundaaristen sappihappojen aiheuttamaa kolorektaalisen epiteelin hyperproliferaatiota.

Kun tiineenä oleville uuhille annettiin kerta-annos koolihappoa laskimonsisäisesti tiineyden loppuvaiheessa, sikiön systeeminen altistus koolihapolle ei aiheuttanut emolle tai sikiölle muuta vaikutusta kuin varhaisten poikimisten määrän kasvua. Eläintietojen merkitys koolihappohoidon turvallisuuden kannalta on epävarmaa, sillä sappihappojen homeostaasissa on tunnetusti suurta vaihtelua lajien välillä. Eri eläinlajien sappinesteen alkoholeissa ja sappihappojen rakenteessa on merkittävää vaihtelua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Silikoitu mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti

50 mg:n kapselin kuori

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)

Painomuste

Shellakkapäälyste (E904)
Propyleeniglykoli (E1520)
Väkevä ammoniakki (E527)
Kaliumhydroksidi (E525)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta
Avattu pullo on käytettävä kolmen kuukauden kuluessa.

6.4 Säilytys

Ei saa säilyttää yli 30 °C:n lämpötilassa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen 185 ml:n HDPE-pullo, joka on induktiosuljettu valkoisella uritetulla lapsiturvallisella 38 mm:n HDPE-kierrekorkilla, jossa on induktiitiiviste (pahvi, vaha ja alumiinifolio).
Pakkauskoot: 90 kapselia.

6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle

Käyttö pediatrialle potilaille

Vauvoille ja lapsille, jotka eivät osaa niellä kapseleita, kapselit voidaan avata varovasti ja sisältö voidaan sekoittaa ruokaan. Pikkuvauvoille sisältö voidaan sekoittaa äidinmaidonkorvikkeeseen, pumpattuun rintamaitoon tai hedelmäsoseeseen ja alle kuusivuotiaalle sisältö voidaan sekoittaa pehmeään ruoka-aineeseen, kuten peruna- tai omenasoseeseen. Seos on annettava heti sekoittamisen jälkeen. Kapselin sisällön sekoittamisen tarkoitus on peittää kapselin avaamisesta syntyvä epämiellyttävä maku, mutta yhteensopivuudesta tai maittavuudesta ei ole saatavissa tietoja. Kapselin sisältö säilyy pieninä rakeina maidossa tai ruoka-aineessa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/13/895/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20 marraskuu 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<{KK/VVVV}>

<{PP.KK.VVVV}>

<{PP kuukausi VVVV}>

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kolbam 250 mg kovat kapselit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 250 mg koolihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

250 mg:n kapseli: koon numero 0 kapseli, jossa on kirkkaanoranssi kansi ja runko (musta painatus "ASK002" ja "250mg"). Kapselit sisältävät valkoista jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kolbam on tarkoitettu primaaristen sappihappojen synteesin synnynnäisten häiriöiden hoitoon, kun syynä on steroli-27-hydroksylaasin puutos (joka ilmenee serebrotendinoosisena ksantomatoosina, CTX), 2- (tai α -) metyyliasyyli-CoA-rasemaasin (AMACR) puutos tai kolesteroli 7 α -hydroksylaasin (CYP7A1) puutos, vauvoille, lapsille ja nuorille, joiden ikä vaihtelee yhden kuukauden iästä 18 vuoteen, sekä aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Käyttöaiheissa mainittujen entsyymipuutossairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin tai lastenlääkärin on aloitettava hoito ja valvottava sitä.

Annostus

Koolihapon suositeltava annos aikuisille ja lapsille primaaristen sappihappojen synteesin synnynnäisten häiriöiden hoidossa on 10–15 mg/kg päivässä kerta-annoksena tai useaan annokseen jaettuna. Annosta titrataan siten, että haluttu vaikutus saavutetaan, mutta enimmäisannosta 15 mg/kg päivässä ei saa ylittää.

Jos laskettu annos ei ole jaollinen viidelläkymmenellä, valitaan lähin annos, joka ei saa ylittää päiväannosta 15 mg/kg, jos se riittää laskemaan virtsan sappihappopitoisuutta. Jos ei riitä, on valittava yhtä ylempi annos.

Potilaita on seurattava kolmen kuukauden välein ensimmäisen vuoden ajan, kuuden kuukauden välein kolmen seuraavan vuoden ajan ja sen jälkeen kerran vuodessa. Mikäli koolihappohoidolla ei saavuteta hoitovastetta, tulee muita vaihtoehtoisia hoitoja harkita (ks. kohta 4.4).

Hoidon aloittamisen ja annoksen määrittämisen aikana seerumin ja virtsan sappihappopitoisuutta on seurattava tiheästi sopivien analyysimenetelmien avulla. Epänormaalien sappihappometaboliittien,

jotka syntetisoituvat myöhemmin, pitoisuudet on määritettävä. Hoidossa tulee käyttää pienintä koolihappoannosta, joka vähentää sappihappometaboliittien pitoisuuden niin lähelle nollaa kuin mahdollista.

Potilaita, joita on aikaisemmin hoidettu muilla sappihapoilla tai koolihappovalmisteilla, on seurattava tarkasti edellä kuvatulla tavalla Kolbam -hoidon aloittamisen aikana. Annosta on muutettava vastaavasti edellä kuvatulla tavalla.

Myös maksa-arvoja on seurattava. Samanaikainen seerumin gammaglutamyyli transferaasin (GGT), alaniini aminotransferaasin (ALAT) ja/tai seerumin sappihappojen arvojen suureneminen yli viitealueen voi viitata yliannostukseen. Transaminaasiarvojen ohimenevää suurenemista on havaittu koolihappohoidon alussa, mutta annosta ei tarvitse pienentää, jos GGT-arvo ei ole suurentunut ja jos seerumin sappihappopitoisuudet pienenevät tai ovat normaalin rajoissa.

Hoidon alkuvaiheen jälkeen seerumin ja virtsan sappihapot (sopivien analyysimenetelmien avulla) sekä maksa-arvot on tutkittava vähintään kerran vuodessa, ja annosta on tarvittaessa muutettava. Tutkimuksia on lisättävä tai tehtävä useammin hoidon seuraamiseksi, jos potilaalla on kasvupyrähdys, jokin toinen sairaus samaan aikaan tai jos potilas on raskaana (ks. kohta 4.6).

Erityispotilasryhmät

Familiaalinen hypertriglyseridemia

Koolihapon oletetaan imeytyvän heikosti suolistosta potilailla, joilla on hiljattain diagnosoitu familiaalinen hypertriglyseridemia tai joiden suvussa esiintyy sitä. Familiaalista hypertriglyseridemiaa sairastavien potilaiden koolihappoannos on määritettävä ja sitä on muutettava tarvittaessa. Suurempi annos voi olla tarpeen, jotta virtsan sappihappopitoisuus saadaan laskemaan (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Koolihapon turvallisuutta ja tehoa alle yhden kuukauden ikäisten vastasyntyneiden hoidossa ei ole osoitettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Koolihapon turvallisuutta ja tehoa iäkkäiden potilaiden hoidossa ei ole osoitettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Tietoja lääkevalmisteen käyttämisestä munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole saatavana. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti, ja koolihappoannos on titrattava yksilöllisesti.

Maksan vajaatoiminta

Suurimmalla osalla potilaista, joilla on synnynnäinen sappihappojen aineenvaihduntahäiriö, esiintyi jonkinasteista maksan vajaatoimintaa, kun sairaus diagnosoitiin. Hoito lievensi maksan vajaatoimintaa tai paransi sen potilaiden enemmistöllä. Koolihappoannos on määritettävä yksilöllisesti.

Tietoja ei ole koolihappohoidosta potilaille, joilla on synnynnäinen sappihappojen aineenvaihduntahäiriö ja perussairauteen liittymätön maksan vajaatoiminta. Koska tällaisista potilasryhmistä ei ole kliinistä kokemusta, suosituksia annoksen säätämisestä ei voida antaa. Potilaita, joilla on perussairauteen liittymätön maksan vajaatoiminta ja jotka saavat koolihappohoitoa, on seurattava huolellisesti.

Antotapa

Koolihappo on suositeltavaa ottaa aterian kanssa (ks. kohta 4.5) suurin piirtein samaan aikaan joka päivä, aamuisin ja/tai iltaisin. Kapselit tulee niellä kokonaisina veden kanssa. Vauvoille ja pienille lapsille, jotka eivät osaa niellä kapseleita, kapselit voidaan avata ja sisältö voidaan lisätä äidinmaidonkorvikkeeseen tai mehuun. Katso lisätietoja kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Fenobarbitaalin käyttö samanaikaisesti koolihapon kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koolihappohoito on lopetettava, mikäli maksan toimintakyky ei protrombiiniajalla mitattuna parane kolmen kuukauden kuluessa koolihappohoidon aloittamisesta. Virtsan samanaikaista kokonaissappihappopitoisuuden pienenemistä on seurattava.

Jos vakavasta maksan toimintahäiriöstä on selviä viitteitä, hoito on lopetettava tarvittaessa aikaisemmin.

Familiaalinen hypertriglyseridemia

Koolihappo saattaa imeytyä heikosti suolistosta, jos potilaalla on hiljattain diagnosoitu familiaalinen hypertriglyseridemia tai potilaan suvussa esiintyy sitä. Näillä potilailla koolihappoannos on määritettävä ja sitä on muutettava tarvittaessa (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koolihapon ja muiden lääkevalmisteiden samanaikaista ottamista tai ruokailua koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Fenobarbitaalin on osoitettu lisäävän poolin kokoa ja koolihapon vaihtumisnopeutta, joten sillä on vastakkainen vaikutus kuin se, mihin koolihappohoidolla pyritään. Siksi fenobarbitaalin käyttö koolihappohoitoa saavilla potilailla on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Koolihapolla on yhteisvaikutuksia lähinnä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat keskeyttää sappihappojen enterohepaattisen kierron. Tällaisia ovat esimerkiksi sappihappoja sitovat aineet kolestyramiini, kolestipoli ja kolesevelaami. Alumiinipohjaisten antasidien on osoitettu adsorboivan sappihappoja *in vitro*, ja ne oletettavasti pienentävät koolihapon pitoisuutta samalla tavalla kuin sappihappoja sitovat aineet. Jos jotakin näistä aineista sisältävän valmisteen käyttö on tarpeen, se on otettava vähintään viisi tuntia ennen koolihapon ottamista tai vähintään viisi tuntia sen jälkeen.

Siklosporiini muuttaa koolihapon farmakokinetiikkaa estämällä sappihappojen imeytymistä ja erittymistä maksassa ja sappirakossa. Lisäksi se vaikuttaa koolihapon farmakodynamiikkaan estämällä kolesterolin-7- α -hydroksylaasin toimintaa. Siklosporiinin samanaikaista käyttöä tulee siksi välttää. Jos siklosporiinin käyttöä pidetään tarpeellisena, seerumin ja virtsan sappihappopitoisuuksia on seurattava tarkkaan, ja koolihappoannosta on tarvittaessa muutettava.

Estrogeenit, ehkäisytabletit ja klofibraatti (sekä mahdollisesti muut lipidipitoisuutta pienentävät aineet) lisäävät kolesterolin erittymistä maksasta sappeen ja edistävät kolesterolisappikivien muodostumista, joten ne voivat heikentää koolihapon tehoa. Lääkeaineet, jotka voivat aiheuttaa kolestaasia estämällä maksan kuljetusproteiineja, voivat heikentää koolihappohoidon tehoa. Tällaisissa tapauksissa koolihapon pitoisuutta seerumissa tai sappinesteessä on seurattava huolellisesti, ja annosta on tarvittaessa muutettava.

Ruoan vaikutusta koolihapon hyötyosuuteen ei ole tutkittu. Teoriassa on mahdollista, että koolihapon ottaminen aterian kanssa saattaa lisätä sen hyötyosuutta ja parantaa sen siedettävyyttä. Koolihappo on suositeltavaa ottaa aterian yhteydessä (ks. kohta 4.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Koolihapon käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain vähän turvallisuustietoja. Koolihappoa käyttävillä naisilla on raportoitu normaaleja raskauden lopputuloksia.

Vähäiset tiedot eläinkokeista eivät viittaa suoraan lisääntymistoksisuuteen (ks. kohta 5.3).

Koolihappohoitoa voidaan harkita raskauden aikana, jos lääkäri katsoo, että potilaalle koituva hyöty on suurempi kuin mahdolliset riskit.

Imetys

Koolihapon ja sen metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole riittävästi tietoa. Eläimistä saaduista tiedoista ilmenee, että koolihappo erittyy rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Hoitoannoksia käytettäessä ei ole odotettavissa rintamaidolla ruokittuihin vastasyntyneisiin kohdistuvia vaikutuksia, koska imettävän äidin systeeminen altistus koolihapolle on vähäistä (ks. kohta 5.2). Koolihappoa voidaan käyttää imetyksen aikana, jos lääkäri katsoo, että potilaalle koituva hyöty on suurempi kuin mahdolliset riskit.

Hedelmällisyys

Tietoja koolihapon vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole käytettävissä. Normaaleita hoitoannoksia käytettäessä sen ei odoteta vaikuttavan hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Koolihapolla ei ole vaikutusta tai sillä on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Koolihappoa saavien potilaiden (aikuisten ja lasten) haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita. Tärkeimmät havaitut haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa. Tapahtumat olivat ohimeneviä eivätkä yleensä haitanneet hoitoa.

Taulukko haittavaikutuksista

Kliinisten tutkimusten tietojen perusteella koolihappoa saavien potilaiden (aikuisten ja lasten) haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita. Ne on lueteltu seuraavassa taulukossa.

Haittavaikutukset luokitellaan elinjärjestelmittäin seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukossa on esitetty myös kirjallisuudessa ilmoitetut haittavaikutukset, joiden yleisyyttä ei tunneta.

MedDRAn elinjärjestelmäluokitus	Suositteltu termi	Yleisyys
<i>Hermosto</i>	Lievä perifeerinen neuropatia	Yleinen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ripuli Lievä pahoinvointi Lievä refluksi Keskivaikea ripuli Ruokatorven refluksitulehdus	Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen
<i>Maksa ja sappi</i>	Keltatauti Kohonneet transaminaasipitoisuudet seerumissa Sappikivet	Yleinen Tuntematon Tuntematon
<i>Iho ja ihonalainen kudus</i>	Iholeesiöt Kutina	Yleinen Tuntematon
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Huonovointisuus	Yleinen

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Kirjallisuudessa ilmoitetut haittavaikutukset ovat kutina ja seerumin kohonneet transaminaasipitoisuudet yhdellä tai kahdella lapsella, jotka saivat suuria annoksia koolihappoa. Nämä haittavaikutukset kuitenkin hävisivät, kun annosta pienennettiin. Myös ripulia tiedetään ilmenevän liian suurten koolihappoannosten yhteydessä. Sappikivistä on ilmoitettu pitkään kestäneen hoidon jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) ilmoitetun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen viittaavista oireista (tai liian suurista annoksista) on ilmoitettu, mukaan luettuna tahaton yliannostus. Kliiniset oireet rajoittuivat kutinaan ja ripuliin. Laboratoriokokeet osoittivat seerumin gammaglutamyylitransferaasiarvojen (GGT) sekä sappihappopitoisuuksien suurentuneen. Kun annosta pienennettiin, kliiniset oireet hävisivät ja epänormaalit laboratorioarvot korjaantuivat normaaleiksi.

Yliannostustapauksissa potilasta on seurattava ja hoidettava oireenmukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sapeneritystä lisäävät valmisteet ja maksan suoja-aineet, sappihappovalmisteet, ATC-koodi: A05AA03

Vaikutusmekanismi

Koolihapon antamisen jälkeen sappihappojen synteesi vaimentuu, ja epänormaalien sappihappojen määrä vähenee voimakkaasti tai ne häviävät lähes kokonaan. Samalla kun poikkeavat sappihappometaboliitit häviävät, maksaentsyymien pitoisuus seerumissa pienenee ja normalistuu.

Suun kautta otettava koolihappohoito stimuloi terapeuttisina annoksina käytettynä sapen virtausta ja eritystä, estää sappihappojen maksatoksisten ja kolestaattisten esimuotojen tuotantoa ja kertymistä sekä edistää rasvan imeytymistä ilman toksisia sivuvaikutuksia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Primaaristen sappihappojen synteessin synnynnäiset häiriöt johtuvat pääasiassa koolihapon ja kenodeoksikoolihapon synteessin tärkeimpiä reaktioita katalysoivien entsyymien synnynnäisistä puutteista. Kirjallisuudessa on kuvattu useita entsyymipuutoksia. Primaareja puutoksia ovatesimerkiksi seuraavat:

- steroli-27-hydroksylaasin puutos (joka ilmenee serebrotendinoosisena ksantomatoosina, CTX)
- 2- (tai α -) metyyliasyyli-CoA-rasemaasin (AMACR) puutos
- kolesteroli 7 α -hydroksylaasin (CYP7A1) puutos.

Eksogeenisen koolihappohoidon tarkoitus on korvata fysiologista sappihappoa, kun potilaalla on sappihappojen synteessin synnynnäinen häiriö. Koolihappo on ihmisen primaarinen sappihappo, josta tärkeät fysiologiset toiminnot ovat riippuvaisia. Puuttuvan koolihapon korvaamisella pyritään palauttamaan tämän sappihapon päätoiminnot, joita ovat lipidien kuljetus sekamiselleinä, kolipaasin sekä rasvan pilkkoutumisen ja imeytymisen aktivointi, rasvaliukoisten vitamiinien imeytyminen ja sapen virtauksen lisääminen, mikä estää sappitukoksia.

Koolihapon farmakodynaaminen vaikutus perustuu sappihapon toksisten osittaisten biosynteesisuotteiden muodostumisen feedback-inhibitioon. Myrkyllisiä metaboliitteja muodostuu, kun sappihapon normaalissa synteeseireitissä on tukoksia. Koolihappo vaimennussäätlee sappihapon biosynteesiä aktivoimalla farnesoidi X -reseptorin (FXR), mikä vähentää CYP7A1-geenin transkriptiota. CYP7A1 koodaa sappihapposynteessin nopeutta rajoittavaa entsyymiä, kolesteroli-7- α -hydroksylaasia. Kaikissa primaaristen sappihappojen synteessin häiriöissä, jotka johtuvat biosynteeseireitin entsyymipuutoksista, primaaristen sappihappojen puute aiheuttaa sappitukoksia ja sappihappojen toksisten esimuotojen hallitsematonta kertymistä. Koolihappohoito perustuu sapen virtauksen parantamiseen, rasvan imeytymiseen ja sappihapposynteessin fysiologisen feedback-inhibition palauttamiseen, jolloin sappihapon myrkyllisten esiasteiden tuotanto vähenee.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkimus CAC-91-10-10 (maksasairauden syntyä koskeva tutkimus potilailla, joilla on synnynnäinen sappihappojen aineenvaihduntahäiriö) tehtiin vuosina 1992–2009. Siinä arvioitiin koolihapon tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli todettu synnynnäinen sappihappojen aineenvaihduntahäiriö. Se oli avoin ja satunnaistamaton yhden tutkimushaaran tutkimus. Kliiniseen tutkimukseen osallistui yhteensä 85 potilasta. Näistä 85 potilaasta 52:lla oli primaaristen sappihappojen synteessin häiriö sisältäen seuraavat kolme yksittäistä entsyymiä:

- steroli-27-hydroksylaasin puutos (joka ilmenee serebrotendinoosisena ksantomatoosina, CTX) (n = 5)
- 2- (tai α -) metyyliasyyli-CoA-rasemaasin (AMACR) puutos (n = 1)
- kolesteroli 7 α -hydroksylaasin (CYP7A1) puutos (n = 1).

Kaikkiaan 79 potilasta sai koolihappohoitoa. Näistä 49 potilaalla oli yksittäisen entsyymin puutos.

Tutkimus CAC-002-01 (avoin yhden keskuksen satunnaistamaton jatkotutkimus, joka koski koolihappokapseleiden käyttöä potilailla, joilla on synnynnäinen sappihappojen synteessin häiriö) oli tutkimuksen CAC-91-10-10 jatkotutkimus, joka aloitettiin 1. tammikuuta 2010. Tutkimus oli avoin, yhden tutkimushaaran satunnaistamaton tutkimus, johon osallistui soveltuvia potilaita, jotka olivat saaneet koolihappoa aiemmin tutkimuksessa CAC-91-10-10, sekä äskettäin diagnosoituja potilaita. Koolihappohoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin potilailla, joilla oli synnynnäinen sappihappojen aineenvaihduntahäiriö. Kliiniseen tutkimukseen osallistui yhteensä 41 potilasta, jotka saivat vähintään yhden annoksen koolihappoa. Näistä 41 potilaasta 29:llä oli primaaristen sappihappojen synteessin häiriö mukaan lukien steroli-27-hydroksylaasin puutos (joka ilmenee serebrotendinoosisena ksantomatoosina, CTX) (n=4).

Kaikissa tutkimuksissa käytetty annos oli 10–15 mg/kg päivässä.

Teho osoitettiin kahdella tavalla:

- (a) koolihappohoito parantaa maksan toimintaa, mikä ilmenee maksan toimintakokeiden parantuneina tuloksina
- (b) FAB-MS-tiedot osoittivat, että koolihappohoito pienensi epänormaaleiden virtsan sappihappojen pitoisuutta (mikä oli johtanut diagnoosiin).

Kaikkiaan 49 potilaalla niistä, jotka saivat hoitoa tutkimuksessa CAC-91-10-10, oli yksittäisen entsyymin puutos. Tässä potilasryhmässä noin neljännes oli enintään kuuden kuukauden ikäisiä diagnosointihetkellä ja noin neljännes oli iältään 7–36 kuukautta. Tässä alaryhmässä potilaat olivat keskimäärin kolmevuotiaita hoidon alkaessa. Nuorimmat olivat 0-vuotiaita ja vanhimmat 14-vuotiaita.

Tutkimuksessa CAC-002-01 potilaiden keskimääräinen ikä tutkimuksen alkaessa oli 9,0 vuotta, ja vaihteluväli oli 0,3–35 vuotta. Potilaille on usein merkitseviä samanaikaisia sairauksia, kuten keskushermoston toiminnan heikkeneminen, jota ei voida parantaa hoitamalla sappikierron häiriötä.

Tutkimuksessa CAC-91-10-10 hoitoa saaneiden joukosta 49 potilaalla oli yksittäisen entsyymin puutos, ja nämä potilaat sisältyivät turvallisuusanalyysiin. Näistä 42 potilaalle tehtiin vähintään yksi virtsan sappihappojen arviointi ennen hoitoa ja sen jälkeen sekä maksan toimintatestit. Nämä tiedot sekä pituus ja paino sisältyivät tehon primaarianalyysiin.

Niistä yllä kuvatuista 52 potilaasta, jotka osallistuivat CAC-91-10-10-tutkimukseen 17-vuotisen tutkimusjakson aikana, kuusi kuoli, kolmella ei havaittu hoidon vaikutusta, neljä lopetti tutkimuksen, kymmenen jäi pois seurannasta ja yhden tietojen haku ei onnistunut.

Niistä yllä kuvatuista 29 potilaasta, jotka saivat hoitoa tutkimuksessa CAC-002-01, kolme potilasta keskeytti hoidon (kaikki haittavaikutusten takia) ja yksi potilas kuoli.

Tutkimuksen CAC-91-10-10 tehon analyysi osoitti, että koolihappohoidolla oli erittäin myönteinen vaikutus, sillä se vähensi merkitsevästi virtsan sappihappojen eritystä potilailla, joilla oli yhden entsyymin puutos. Yksittäisissä puutosryhmissä havaittiin yleistä parannusta epätyypillisten virtsan sappihappojen määrässä.

Tehon analyysi ositettuna entsyymin puutoksen mukaan osoitti myös, että koolihappohoito paransi merkitsevästi potilaiden ALT- ja AST-arvoja. Päädiagnoosin osalta ALT- ja AST-arvot paranivat yksittäisissä puutosryhmissä.

Tutkimuksen CAC-002-01 välianalyysissä arvioitiin tehoa virtsan sappihappoihin ja transaminaaseihin. Tilastollisesti merkitsevää muutosta ei havaittu, kun lähtötasoa verrattiin huonoimpaan lähtötason jälkeiseen arvoon koko tutkimusväestössä, johon kuului potilaita, jotka saivat koolihappoa tutkimuksen alussa, sekä potilaita, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa. Vastaavia tuloksia saatiin pituuden ja painon analyysissä. Keskimääräiset kokonaisbilirubiiniarvot pysyivät myös vakaina analyysissä, jossa verrattiin lähtötasoa huonoimpaan lähtötason jälkeiseen arvoon

Pediatriset potilaat

Raportoitu kliininen kokemus koskee potilasryhmää, jolla on primaaristen sappihappojen synteessin häiriö. Ryhmään kuului pääosin vähintään yhden kuukauden ikäisiä vastasyntyneitä sekä lapsia ja nuoria.

Muita tietoja

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa sairauden harvinaisuuden ja eettisten syiden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvetön.

5.2 Farmakokinetiikka

Sappihappojen, kuten koolihapon, jakautuminen ja farmakologiset vaikutukset rajoittuvat lähinnä enterohepaattisen kiertoon, johon kuuluvat suoli, porttilaskimo, maksa ja sappitiet.

Suun kautta annettu koolihappo imeytyy passiivisen diffuusion kautta koko maha-suolikanavan alueelta. Imeydyttyään eksogeeninen koolihappo siirtyy elimistön sappihappopooliin ja käy läpi monta enterohepaattista kiertoa. Koolihappo kulkeutuu maksaan porttilaskimoveressä, jossa se sitoutuu albumiiniin kohtalaisesti. Maksaan koolihappo kulkeutuu porttilaskimon verestä useiden mekanismien avulla, joita ovat esimerkiksi passiivinen diffuusio ja kuljetusproteiinit. Maksassa koolihappo amidoituu lajikohtaisessa suhteessa glysiinin ja/tai tauriinin kanssa vesiliukoisempaan konjugoituneeseen muotoon. Konjugoitunut koolihappo erittyy sappeen ja kulkeutuu ohutsuoleen, jossa se tekee yhdessä muiden sapon komponenttien kanssa pääasiallisen ruoansulatukseen liittyvän tehtävänsä. Konjugoitunut koolihappo imeytyy ileumin kuljetusproteiinien välityksellä, kulkeutuu takaisin maksaan ja aloittaa uuden enterohepaattisen kierron.

Konjugoitunut koolihappo, joka ei imeytynyt ileumissa, kulkeutuu paksusuoleen, jossa se voi joutua bakteriaaineenvaihdunnan ja erityisesti dekonjugaation ja 7-dehydroksylaation kohteeksi. Dekonjugoitunut koolihappo ja deoksikoolihappo, joka on 7-dehydroksylaation tuote, imeytyvät passiivisesti ja kulkeutuvat porttilaskimon veren mukana takaisin maksaan, missä ne konjugoituvat uudelleen. Tällä tavoin suurin osa sappihappopoolista säilyy ja kiertää useita kertoja ruokailun aikana. Imeytymätön koolihappo erittyy ulosteen mukana joko muuttumattomana tai bakteriaaineenvaihdunnan aiheuttaman dehydroksylaation jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Pieni määrä tutkimuksia on osoittanut, että eläimet sietivät hyvin koolihappoa, kun sitä annettiin suun kautta enintään 26 viikon ajan merkitsevästi hoitoannoksia suurempina annoksina. Kuolleisuutta tai vaikutusta ruumiinpainoon tai ravinnonkulutukseen ei ilmennyt eikä maksan merkitsevästä makroskooppisista tai mikroskooppisista löydöksistä ollut näyttöä. Toistuvaa altistusta koskevissa tutkimuksissa usein ilmoitettuja koolihapon vaikutuksia olivat painonlasku, ripuli ja maksavaurio, johon liittyi transaminaasien nousua. Näiden katsotaan liittyvän sappihappoaineenvaihdunnan farmakologisiin vaikutuksiin. Maksan painon lisääntymistä ja sappikiviä on raportoitu toistuvaa altistusta koskevista tutkimuksista, joissa koolihappoa annettiin yhtä aikaa kolesterolin kanssa.

Kun rotille annettiin koolihappoa 30 päivän ajan noin neljä kertaa hoitoannoksia suurempina annoksina, niillä ilmeni lievää verenpaineen nousua, suurentunut vasokonstriktiovaste noradrenaliinille sekä aldosteronin pienentyneitä pitoisuuksia ja kortikosteronin suurentuneita pitoisuuksia, mutta kliinisiä oireita ei havaittu.

Koolihappo ei ole mutageeninen, mutta kun koolihappoa on annettu samanaikaisesti tunnettujen karsinogeenien kanssa, kasvainten muodostuminen on ollut suurempaa kuin pelkkää tunnettua karsinogeenia käytettäessä. Siksi koolihappo on määritetty kasvainpromootoriksi. Syyksi arvellaan sekundaaristen sappihappojen aiheuttamaa kolorektaalisen epiteelin hyperproliferaatiota.

Kun tiineenä oleville uuhille annettiin kerta-annos koolihappoa laskimonsisäisesti tiineyden loppuvaiheessa, sikiön systeeminen altistus koolihapolle ei aiheuttanut emolle tai sikiölle muuta vaikutusta kuin varhaisten poikimisten määrän kasvua. Eläintietojen merkitys koolihappohoidon turvallisuuden kannalta on epävarmaa, sillä sappihappojen homeostaasissa on tunnetusti suurta vaihtelua lajien välillä. Eri eläinlajien sappinesteen alkoholeissa ja sappihappojen rakenteessa on merkittävää vaihtelua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Silikoitu mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti

250 mg:n kapselin kuori

Liivate
Titaanidioksidi (E171)

Painomuste

Shellakkapäällyste (E904)
Propyleeniglykoli (E1520)
Väkevä ammoniakki (E527)
Kaliumhydroksidi (E525)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta
Avattu pullo on käytettävä kolmen kuukauden kuluessa.

6.4 Säilytys

Ei saa säilyttää yli 30 °C:n lämpötilassa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen 185 ml:n HDPE-pullo, joka on induktiosuljettu valkoisella uritetulla lapsiturvallisella 38 mm:n HDPE-kierrekorkilla, jossa on induktiotiiviste (pahvi, vaha ja alumiinifolio).
Pakkauskoot: 90 kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttö pediatrialle potilaille

Vauvoille ja lapsille, jotka eivät osaa niellä kapseleita, kapselit voidaan avata varovasti ja sisältö voidaan sekoittaa ruokaan. Pikkuvauvoille sisältö voidaan sekoittaa äidinmaidonkorvikkeeseen, pumpattuun rintamaitoon tai hedelmäsoseeseen ja alle kuusivuotiaille sisältö voidaan sekoittaa pehmeään ruoka-aineeseen, kuten peruna- tai omenasoseeseen. Seos on annettava heti sekoittamisen jälkeen. Kapselin sisällön sekoittamisen tarkoitus on peittää kapselin avaamisesta syntyvä epämiellyttävä maku, mutta yhteensopivuudesta tai maistavuudesta ei ole saatavissa tietoja. Kapselin sisältö säilyy pieninä rakeina maidossa tai ruoka-aineessa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street

Dublin 2, Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/13/895/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20 marraskuu 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<{KK/VVVV}>

<{PP.KK.VVVV}>

<{PP kuukausi VVVV}>

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN
KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA
MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu

Ranska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus 6 kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen valmisteen myynnin aloittamista kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava lopullisesta koulutusmateriaalista kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa. Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikille lääkäreille, joiden odotetaan määräävän tätä valmistetta, toimitetaan myynnin aloittamisen yhteydessä tietoa valmisteen asianmukaisesta ja turvallisesta käytöstä.

Lääkäreille tarkoitettun koulutusmateriaalin on sisällettävä seuraavat tärkeät tiedot:

- valmisteyhteenvedo
- tietoa seuraavista:
 - oikean annoksen laskeminen ja hoidon antajien perehdyttäminen valmisteen asianmukaiseen annosteluun
 - yliannostuksen oireet ja niiden hoito.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHITEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Kolbam -hoidon pitkäaikaisen turvallisuuden ja tehon seuranta riskinhallintasuunnitelmassa kuvatun potilasrekisterin avulla. Rekisterin avulla seurataan vauvojen, lasten, nuorten ja aikuisten synnyttäneiden primaaristen sappihappojen synteessin häiriöiden hoidosta kerättyjä teho- ja turvallisuustietoja, kun sairaus johtuu steroli-27-hydroksylaasin puutoksesta (joka ilmenee serebrotendinoosisena ksantomatoosina, CTX), 2- (tai α -) metyyliiasyyli-CoA-rasemaasin (AMACR) puutoksesta tai kolesteroli 7 α -hydroksylaasin (CYP7A1) puutoksesta. Rekisterin rekrytoinnin edistyksistä raportoidaan määräaikaisten turvallisuuskatsausten ja vuosittaisten uudelleenarviointien yhteydessä. Rekisterin edistyminen ja tulokset muodostavat perustan Kolbam -valmisteen hyöty-riskiprofiilin vuosittaiselle uudelleenarvioinnille.	- PSUR:t - Vuosittaiset uudelleenarviointit

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kolbam 50 mg kovat kapselit
koolihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 50 mg koolihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kova kapseli.
90 kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ei saa pureskella.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ****9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ei saa säilyttää yli 30 °C:n lämpötilassa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.
Käytettävä kolmen kuukauden kuluessa avaamisesta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Toimita käyttämättä jäänyt valmiste apteekkiin hävitettäväksi.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/895/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Kolbam 50 mg

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kolbam 50 mg kovat kapselit
koolihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 50 mg koolihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli.
90 kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ei saa pureskella.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa säilyttää yli 30 °C:n lämpötilassa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.
Käytettävä kolmen kuukauden kuluessa avaamisesta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Toimita käyttämättä jäänyt valmiste apteekkiin hävitettäväksi.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/895/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kolbam 250 mg kovat kapselit
koolihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 250 mg koolihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kova kapseli.
90 kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ei saa pureskella.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ****9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ei saa säilyttää yli 30 °C:n lämpötilassa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.
Käytettävä kolmen kuukauden kuluessa avaamisesta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Toimita käyttämättä jäänyt valmiste apteekkiin hävitettäväksi.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/895/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Kolbam 250 mg

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kolbam 250 mg kovat kapselit
koolihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 250 mg koolihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli.
90 kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ei saa pureskella.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa säilyttää yli 30 °C:n lämpötilassa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.
Käytettävä kolmen kuukauden kuluessa avaamisesta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Toimita käyttämättä jäänyt valmiste apteekkiin hävitettäväksi.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/895/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Kolbam 50 mg kovat kapselit Kolbam 250 mg kovat kapselit koolihappo

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Kolbam on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Kolbam -valmistetta
3. Miten Kolbam -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kolbam -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. MITÄ KOLBAM ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Kolbam sisältää ainetta nimeltä koolihappo.

Elimistö muodostaa luontaisesti koolihappoa maksassa. Koolihappo on osa sappinestettä, joka edistää ruoansulatusta sekä rasvojen ja vitamiinien imeytymistä ravinnosta. Koolihappo edistää myös lasten normaalia kasvua. Jos potilaalla on sairaus nimeltä synnynnäinen sappihappojen synteesin häiriö, elimistö ei muodosta koolihappoa ja sappinestettä normaalisti. Tällöin muodostuu ja kertyy epänormaaleja aineita, jotka voivat vaurioittaa maksaa.

Kolbam -valmistetta käytetään tällaisten synnynnäisten sappihappojen synteesin häiriöiden hoitoon. Korvaamalla puuttuvan koolihapon se stimuloi normaalin sappinesteen tuotantoa ja auttaa estämään epänormaalien aineiden kertymistä maksaan. Koolihappohoito auttaa kasvavien lasten maksaa ja sappinesteen kiertojärjestelmää kehittymään normaalisti.

Kolbam -valmistetta voidaan käyttää yhden kuukauden iästä alkaen. Kyseisiä sairauksia sairastavat tarvitsevat hoitoa koko elämänsä ajan.

2. MITÄ SINUN ON TIEDETTÄVÄ, ENNEN KUIN OTAT KOLBAM -VALMISTETTA

Älä ota Kolbam -valmistetta

- jos olet allerginen koolihapolle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos käytät fenobarbitaalia (epilepsian hoitoon tarkoitettu lääke). Katso kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Kolbam”.

Varoitukset ja varotoimet

Lääkäri ottaa hoidon aikana erilaisia veri- ja virtsakokeita. Ne osoittavat, miten elimistösi sietää lääkettä, ja auttavat oikean annoksen määrittämisessä. Kokeita on tehtävä tavallista useammin, jos sinulla on kasvupyrähdys, jos olet sairas tai raskaana.

Jos sinulla on sairaus nimeltä familiaalinen hypertriglyseridemia, lääkäri saattaa nostaa koolihappoannostasi.

Lääkäri kertoo, jos koolihappohoito on jostain syystä lopetettava.

Lapset

Koolihapon turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu alle yhden kuukauden ikäisillä vauvoilla.

Iäkkäät potilaat

Koolihapon turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla.

Muut lääkevalmisteet ja Kolbam

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Fenobarbitaali voi estää koolihapon vaikutuksen. Älä ota fenobarbitaalia koolihappohoidon aikana. Katso edellä kohta ”Älä ota Kolbam -valmistetta”.

Siklosporiini voi vaikuttaa koolihappopitoisuuksiin. Jos lääkäri pitää siklosporiinin käyttöä välttämättömänä, hän seuraa tarkasti sappihappojen pitoisuutta veressä ja virtsassa ja muuttaa koolihappoannosta tarvittaessa.

Veren kolesterolipitoisuuden pienentämiseen tarkoitettujen lääkkeiden, kuten kolestyramiini ja kolestipoli sekä tietyt alumiinia sisältävät antasidit (mahan happamuutta vähentävät lääkkeet), voivat vaikuttaa koolihapon imeytymiseen. Lääkäri neuvoo ottamaan koolihappoa vähintään viisi tuntia ennen toisen lääkkeen ottamista tai viisi tuntia sen jälkeen.

Esimerkiksi nämä lääkkeet voivat vaikuttaa Kolbam -valmisteen toimintaan:

- estrogeeni
- ehkäisytabletit
- veren rasvapitoisuutta pienentävät lääkkeet, kuten klofibratti.

Ne lisäävät kolesterolin tuotantoa maksassa, mikä estää koolihapon normaalia toimintaa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Koolihappohoitoa voidaan harkita raskauden aikana, jos lääkäri katsoo, että potilaalle koitua hyötyä on suurempi kuin mahdolliset riskit. Kysy lääkäriltä neuvoa.

Imetystä voi jatkaa koolihappohoidon aikana, sillä koolihapon pitoisuus rintamaidossa on niin pieni, ettei siitä ole haittaa lapselle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämän lääkkeen ei odoteta vaikuttavan kykyysi ajaa tai käyttää koneita.

3. MITEN KOLBAM -VALMISTETTA OTETAAN

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos perustuu painoosi (10–15 mg painokiloa kohden), ja lääke otetaan kerta-annoksena kerran päivässä tai kahteen annokseen jaettuna, toinen aamulla ja toinen illalla. Lääkäri kertoo, montako kapselia sinun on otettava ja mihin aikaan.

Kapselit on suositeltavaa ottaa aterian yhteydessä, sillä se voi tehostaa koolihapon vaikutusta ja pienentää ripulin riskiä.

Käyttö lapsille

Jos vauva tai lapsi ei osaa niellä kapseleita, avaa kapseli varovasti kiertämällä sitä ja lisää kapselin sisältö äidinmaidonkorvikkeeseen, pumpattuun rintamaitoon tai hedelmäsoseeseen puhtaassa astiassa. Seos on nautittava heti valmistamisen jälkeen.

Kapselin sisällön sekoittaminen ruokaan peittää lääkkeen epämiellyttävän maun. Kapselin sisältö säilyy pieninä rakeina maidossa tai ruoka-aineessa.

On tärkeää, että kapselin koko sisältö annetaan vauvalle tai lapselle, joka ei osaa niellä kokonaisia kapseleita. Jos lapsi sylkee osan annoksesta ulos suusta tai kieltäytyy ottamasta sitä, se on yritettävä antaa uudelleen.

Käyttö aikuisille

Nielaise kapseli kokonaisena veden kanssa juuri ennen ateriaa tai heti aterian jälkeen. Älä pureskele kapseleita. Älä ota enempää kapseleita kuin lääkäri on määrännyt.

Jos otat enemmän Kolbam -valmistetta kuin sinun pitäisi

Koolihappo ei todennäköisesti aiheuta vakavia sivuvaikutuksia, mutta kysy lääkäriltä neuvoa, jos olet ottanut tai lapsesi on ottanut lääkettä enemmän kuin lääkäri on määrännyt.

Jos unohdat ottaa Kolbam -valmistetta

Ota seuraava annos heti kun muistat, kunhan seuraavaan annokseen on yli 12 tuntia. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Kolbam -valmisteen käytön

Tämä lääke on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön. Jos lopetat sen käytön, sapen epänormaalien aineiden pitoisuudet voivat palautua hoitoa edeltäneelle tasolle ja maksa voi vaurioitua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä alle yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- närästys (mahansisällön nousu ruokatorveen)
- ripuli
- huonovointisuus
- ihon keltaisuus (keltatauti)
- ihovauriot
- lievä pahoinvointi
- pistelyn tunne (lievä perifeerinen neuropatia).

Haittavaikutukset, joiden yleisyyttä ei tunneta (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- kohonneet maksaentsyymit (transaminaasipitoisuudet seerumissa)
- sappikivet
- lievä pistely (kutina).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. KOLBAM -VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja pullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Ei saa säilyttää yli 30 °C:n lämpötilassa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna. Käytettävä kolmen kuukauden kuluessa avaamisesta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. PAKKAUKSEN SISÄLTÖ JA MUUTA TIETOA

Mitä Kolbam sisältää

- Vaikuttava aine on koolihappo.
Kolbam 50 mg: yksi kapseli sisältää 50 mg koolihappoa.
Kolbam 250 mg: yksi kapseli sisältää 250 mg koolihappoa.

- Muut aineet ovat
Kapselin sisältö:
 - silikoitu mikrokiteinen selluloosa
 - magnesiumstearaatti

Kapselin kuori:

- liivate
- titaanidioksidi (E171)

Kolbam 50 mg sisältää myös punaista rautaoksidia (E172)

Painomuste

- Shellakkpäällyste (E904)
- Propyleeniglykoli (E1520)
- Väkevä ammoniakki (E527)
- Kaliumhydroksidi (E525)
- Musta rautaoksidi (E172)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kolbam -valmistetta on saatavana kovina kapseleina. Kapselit sisältävät valkoista jauhetta. 50 mg:n kapselit ovat oransseja (musta painatus "ASK001" ja "50mg"). 250 mg:n kapselit ovat valkoisia (musta painatus "ASK002" ja "250mg"). Pakkaus sisältää 90 kapselia.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Retrophin Europe Limited
Palmerston House
Fenian Street
Dublin 2, Irlanti
Puh: +353 86 803 8014
info@retrophin.com

Valmistaja

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Ranska

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi PP kuukausi VVVV.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän pakkausselosteen.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Liite IV
Euroopan lääkeviraston päätelmät myyntiluvan myöntämisestä poikkeuksellisissa olosuhteissa

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Myyntilupa poikkeuksellisissa olosuhteissa**

Käsiteltävään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee myyntiluvan myöntämistä poikkeuksellisissa olosuhteissa. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).