

**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. LÄKEMEDELTS NAMN

Kolbam 50 mg kapslar, hårda.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 50 mg cholsyra.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

50 mg kapsel: Kapsel av storlek nummer 2 med en orange överdel (svart tryck "ASK001") och underdel (svart tryck "50 mg"). Kapslarna innehåller ett vitt pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Kolbam är avsett för spädbarn, barn och ungdomar från 1 månads ålder upp till 18 år samt hos vuxna för behandling av medfödda rubbningar i syntesen av primära gallsyror orsakade av brist på sterol 27-hydroxylas (i form av cerebrotendinös xantomatos, CTX), brist på 2- (eller  $\alpha$ -) metylacyl-CoA-racemas (AMACR), eller brist på kolesterol 7 $\alpha$ -hydroxylas (CYP7A1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling måste påbörjas och övervakas av läkare, däribland pediatriker, med erfarenhet av att behandla de specifika bristerna.

#### Dosering

Rekommenderad dosering av cholsyra vid behandling av medfödda rubbningar i syntesen av primära gallsyror är 10–15 mg/kg per dag, antingen som en enstaka daglig dos eller i uppdelade doser, för både vuxna och pediatrika patienter. Dosen ska sedan titreras till önskad effekt men får inte vara högre än 15 mg/kg/dag.

När den beräknade dosen inte kan delas med 50 ska den närmaste dosen under maximalt 15 mg/kg/dag väljas, förutsatt att detta är tillräckligt för suppression av gallsyror i urinen. Om inte, ska närmaste högre dos väljas.

Patienter ska inledningsvis övervakas var 3:e månad under det första året, följt av var 6:e månad under efterföljande tre år och sedan en gång om året. Vid kvarstående uteblivet behandlingssvar på monoterapi med cholsyra ska andra behandlingsalternativ övervägas, se avsnitt 4.4.

I inledningsskedet av behandlingen och vid dosjustering ska gallsyrevärden i serum och urin noga övervakas med hjälp av en lämplig analysmetod. Koncentrationerna ska bestämmas för de onormala

gallsyremetaboliter som därefter syntetiseras. Den lägsta dosen cholsyra som effektivt minskar gallsyremetaboliterna till så nära noll som möjligt ska väljas.

Patienter som tidigare behandlats med andra gallsyre- eller cholsyrepreparat ska på samma sätt noga övervakas i inledningsskedet av behandlingen med Kolbam. Dosen ska justeras enligt beskrivningen ovan.

Även levervärden bör övervakas. Förhöjda värden för gammaglutamyltransferas (gamma-GT) i serum, alaninaminotransferas (ALAT) och/eller gallsyror i serum över normala nivåer kan tyda på överdosering. Övergående ökning av transaminasvärden i inledningsskedet av behandlingen med cholsyra har observerats och indikerar inget behov av dosminskning om gamma-GT inte är förhöjt och gallsyrevärden i serum sjunker eller ligger på normal nivå.

Efter inledningsskedet ska gallsyrevärden i serum och urin (med hjälp av en lämplig analysmetod) och levervärden kontrolleras minst en gång om året och dosen ska justeras enligt detta. Behandlingen ska övervakas ytterligare, eller med mer frekventa undersökningar, under perioder av snabb tillväxt, samtidig sjukdom och graviditet (se avsnitt 4.6)

### Särskilda populationer

#### *Patienter med familjär hypertriglyceridemi,*

Patienter med nyligen diagnostiserad familjär hypertriglyceridemi, eller förekomst av sjukdomen i släkten, förväntas ha minskad intestinal absorption av cholsyra. Dosen cholsyra för patienter med familjär hypertriglyceridemi måste fastställas och justeras vid behov. En högre dos kan krävas för suppression av gallsyror i urinen (se avsnitt 4.4).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för cholsyra hos spädbarn upp till en månads ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Äldre patienter (över 65 år)*

Säkerhet och effekt för cholsyra hos äldre patienter har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Det finns inga data tillgängliga för patienter med nedsatt njurfunktion. Dessa patienter ska dock noga övervakas och dosen cholsyra titreras individuellt.

#### *Nedsatt leverfunktion*

De flesta patienter med medfödda rubbningar i gallsyremetabolismen uppvisade en viss grad av nedsatt leverfunktion vid tiden för diagnosen. Hos de flesta patienter förbättrades eller gick den nedsatta leverfunktionen tillbaka efter behandling. Dosen med cholsyra ska justeras efter den enskilda patientens behov.

Det finns inga data angående behandlingen med cholsyra hos patienter med medfödda rubbningar i gallsyremetabolismen som har nedsatt leverfunktion utan anknytning till den primära sjukdomen. I avsaknad av klinisk erfarenhet i en sådan patientpopulation kan inga rekommendationer göras om dosjustering. Noga övervakning ska göras av patienter med nedsatt leverfunktion utan anknytning till den primära sjukdomen som behandlas med cholsyra.

### Administreringssätt

Det rekommenderas att cholsyra tas tillsammans med mat (se avsnitt 4.5) vid ungefär samma tid varje dag, på morgonen och/eller kvällen. Kapslarna ska sväljas hela med vatten. För spädbarn och barn som inte kan svälja kapslarna kan dessa öppnas och innehållet blandas med bröstmjölk ersättning eller juice. För ytterligare information, se avsnitt 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

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

Samtidig användning av fenobarbital (se avsnitt 4.5).

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

Vid fall av onormal hepatocellulär funktion, angett som protrombintid, ska behandlingen med cholsyra avbrytas om den hepatocellulära funktionen inte förbättras inom 3 månader efter påbörjad behandling med cholsyra. En samtidig sänkning av totalhalten av gallsyror i urinen ska observeras. Behandlingen ska avbrytas tidigare om det finns tydliga tecken på allvarlig leversvikt.

##### Familjär hypertriglyceridemi

Patienter med nyligen diagnostiserad familjär hypertriglyceridemi, eller förekomst av sjukdomen i släkten, förväntas ha minskad intestinal absorption av cholsyra. Dosen cholsyra för patienter med familjär hypertriglyceridemi måste fastställas och justeras vid behov (se avsnitt 4.2).

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

Inga interaktionsstudier har utförts med cholsyra och samtidigt administrerade läkemedel eller mat.

Fenobarbital har visats öka cholsyras poolstorlek och omsättning och har därför en antagonistisk effekt mot den önskade verkan av cholsyra hos patienterna. Användningen av fenobarbital hos patienter som behandlas med cholsyra är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Läkemedelsinteraktioner med cholsyra gäller främst läkemedel som kan störa den enterohepatiska cirkulationen av gallsyra, som de gallsyrabindande medlen kolestyramin, kolestipol eller kolesevelam. Aluminiumbaserade syrabindande medel har visats adsorbera gallsyra *in vitro* och kan förväntas minska halterna av cholsyra på samma sätt som gallsyrabindande medel. Om det är nödvändigt att ta ett preparat som innehåller en av dessa substanser måste detta ske minst 5 timmar före eller efter intag av cholsyra.

Ciklosporin ändrar farmakokinetiken för cholsyra genom att hämma upptaget i levern och den hepatobiliära utsöndringen av gallsyror, samt även via dess farmakodynamik genom att hämma kolesterol-7 $\alpha$ -monooxygenas. Samtidig administrering bör undvikas. Om administrering av ciklosporin anses nödvändig ska gallsyrevärdena i serum och urin noga övervakas och dosen med cholsyra justeras enligt detta.

Östrogen, orala antikonceptionsmedel och klofibrat (och eventuellt andra lipidsänkande substanser) ökar kolesterolutsöndringen från levern samt stimulerar bildandet av gallstenar av kolesterol, och kan därmed motverka effekten av cholsyra.

Alla läkemedel som inverkar i läkemedelsinducerad gallstas genom hämning av transportörer kan minska effekten av cholsyrabehandling vid samtidig administrering.

I dessa fall ska cholsyras serum/gallsyrevärden noga övervakas och dosen med cholsyra justeras enligt detta.

Effekten av mat på biotillgängligheten för cholsyra har inte undersökts. Det finns en teoretisk möjlighet att tillförsel av mat kan öka cholsyras biotillgänglighet och förbättra tolerabiliteten. Det rekommenderas att cholsyra tas tillsammans med mat (se avsnitt 4.2).

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

##### Graviditet

Det finns en begränsad mängd säkerhetsdata från användningen av cholsyra hos gravida kvinnor. Graviditeter med normala utfall har rapporterats hos kvinnor som tar cholsyra.

De begränsade uppgifterna från djurförsök visar inte på någon direkt reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Användning av cholsyra under graviditeten kan övervägas om läkaren finner att nyttan för patienten är större än den möjliga risken.

#### Amning

Det finns otillräcklig information angående utsöndringen av cholsyra och dess metaboliter i bröstmjolk. Tillgängliga data från djur har visat på utsöndring av cholsyra i bröstmjölken (se avsnitt 5.3). Vid terapeutiska doser förväntas inga effekter på ammade nyfödda spädbarn eftersom systemexponeringen av cholsyra på den ammande modern är försumbar (se avsnitt 5.2). Cholsyra kan användas under amningen om läkaren finner att nyttan för patienten är större än den möjliga risken.

#### Fertilitet

Det finns inga data angående effekterna av cholsyra på fertiliteten. Vid terapeutiska doser förväntas ingen effekt på fertiliteten.

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

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Cholsyra har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningarna hos patienter (både vuxna och barn) som får cholsyra är i allmänhet lindriga eller måttliga i svårighetsgrad, där de främsta reaktionerna sammanfattas i nedanstående tabell. Händelserna var övergående och störde vanligtvis inte behandlingen.

#### Tabellista över biverkningar

På grundval av data från kliniska prövningar är biverkningarna hos patienter (både vuxna och barn) som får cholsyra i allmänhet lindriga eller måttliga i svårighetsgrad och tillhandahålls i följande tabell. Biverkningar kategoriseras efter organsystemklass, med hjälp av följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

De biverkningar som rapporterades i litteraturen med okänd frekvens rapporteras även i följande tabell.

MedDRA-klassificering organsystem	av	Föredragen term	Frekvens
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Lindrig perifer neuropati	Vanliga
<i>Magtarmkanalen</i>		Diarré Lindrigt illamående Lindrig reflux Måttlig diarré Refluxesofagit	Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga
<i>Lever och gallvägar</i>		Ikterus Förhöjda serumtransaminaser Gallstenar	Vanliga Inte känt Inte känt
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Hudlesion Klåda	Vanliga Inte känt
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		Sjukdomskänsla	Vanliga

#### Beskrivning av valda biverkningar

I litteraturen rapporteras biverkningar för en eller två barn som behandlats med höga doser cholsyra, i form av klåda och förhöjda serumtransaminaser, som dock försvann när doseringen sänktes. Det är också känt att diarré kan uppstå vid överdriven dosering av cholsyra. Gallstenar har rapporterats efter långvarig behandling.

#### 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

Fall av symtomatisk överdosering (eller överdriven dosering) har rapporterats, inräknat oavsiktlig överdosering. Kliniska fynd begränsades till klåda och diarré. Laboratorieprover visade förhöjda värden av gamma-glutamyltransferas (gamma-GT) i serum och gallsyrekoncentrationer i serum. Efter dosminskning försvann de kliniska tecknen och laboratorievärdena blev normala.

Vid en överdosering ska patienten övervakas och behandlas symtomatiskt.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gallsyror och koleretika, koliksyra; ATC-kod: A05AA03

#### Verkningsmekanism

Efter administreringen av cholsyra sker en nedreglering av gallsyresyntesen så att onormala gallsyror minskar kraftigt eller nästan helt försvinner. Samtidigt med försvinnandet av atypiska gallsyremetaboliter sker en ständig minskning och normalisering av leverenzym i serum. Behandling med cholsyra stimulerar flödet och utsöndringen av galla, hämmar produktionen och ackumuleringen av hepatotoxiska och kolestatiska gallsyreprekursorer och underlättar fettabsorptionen utan toxiska biverkningar vid terapeutiska doser.

### Farmakodynamisk effekt

I de medfödda rubbningar i syntesen av primära gallsyror ingår medfödda defekter i de primära enzym som svarar för katalysering av centrala reaktioner i syntesen av chol- och kenodeoxicholsyror. Flera enzymdefekter beskrivs i litteraturen. Några av de primära defekterna inkluderar men är inte begränsade till följande:

- Brist på sterol 27-monoxygenas (i form av xantomatosis cerebrotendineae [CTX, ”cerebrotendinous xanthomatosis”])
- Brist på 2- (eller  $\alpha$ -) metylacyl-CoA racemas (AMACR)
- Brist på kolesterol  $7\alpha$ -monoxygenas (CYP7A1)

Behandling med exogen cholsyra avser att ersätta fysiologisk gallsyra vid medfödda rubbningar i gallsyresyntesen. Cholsyra är en av människans primära gallsyror, som livsviktiga fysiologiska funktioner är beroende av. Syftet med att ersätta den saknade cholsyran är att återställa denna gallsyras huvudsakliga funktioner, dvs. lipidtransport i form av blandade miceller, aktivering av co-lipas och nedbrytning och absorption av fett, absorption av fettlösliga vitaminer samt inducering av gallflödet, vilket förhindrar gallstas.

Den farmakodynamiska effekten av cholsyra är feedbackhämmning av syntesen av toxiska partiella biosyntetiska gallsyreprodukter till följd av blockeringar i den normala syntetiska reaktionsvägen för gallsyra. Cholsyra nedreglerar biosyntesen av gallsyra via aktivering av FXR (farnesoid X-receptor), vilket leder till repression av transkriptionen av CYP7A1-genen som kodar för kolesterol  $7\alpha$ -monoxygenas, det hastighetsbestämmande enzymet i gallsyresyntesen. Vid var och en av de primära gallsyrebristerna till följd av enzymdefekter i den biosyntetiska reaktionsvägen leder frånvaron av primära gallsyror till gallstas och oreglerad ackumulering av toxiska gallsyreprekursorer. Motivet för behandlingen med cholsyra är att förbättra gallflödet och fettabsorptionen och återställa en fysiologisk feedbackhämmning på syntesen av gallsyror, vilket gör att produktion av toxiska gallsyreprekursorer minskar.

### Klinisk effekt och säkerhet

Studie CAC-91-10-10, (undersökning av patogenesen av leversjukdom hos patienter med medfödda rubbningar i gallsyremetabolismen) utfördes mellan 1992 och 2009 för att utvärdera den terapeutiska effekten och säkerheten av cholsyra för att behandla patienter med identifierade medfödda rubbningar i gallsyremetabolismen. Studien hade en öppen, enarmad, icke-randomiserad utformning. Sammanlagt 85 patienter deltog i den kliniska studien. Av dessa 85 patienter uppvisade 52 patienter rubbningar i syntesen av primära gallsyror i följande 3 enstaka enzym:

- Brist på sterol 27-monoxygenas (i form av xantomatosis cerebrotendineae [CTX, ”cerebrotendinous xanthomatosis”]) (n=5)
- Brist på 2- (eller  $\alpha$ -) metylacyl-CoA racemas (AMACR) (n=1)
- Brist på kolesterol  $7\alpha$ -monoxygenas (CYP7A1) (n=1)

Sammanlagt 79 patienter fick cholsyrabehandling, varav 49 led av en primär enzymdefekt.

Studie CAC-002-01, (en öppen, enkelcenter-, icke-randomiserad fortsättningsstudie av cholsyrekapslar hos patienter med medfödda rubbningar i gallsyresyntesen), var fortsättningen av studie CAC-91-10-10 och inleddes den 1 januari 2010. Studien hade en öppen, enkelarmad, icke-randomiserad utformning och omfattade kvalificerade patienter som tidigare fått cholsyra genom CAC-91-10-10 samt nyligen diagnostiserade patienter. Terapeutisk effekt och säkerhet av cholsyrabehandling utvärderades hos patienter med medfödda rubbningar i gallsyremetabolismen. Sammanlagt 41 patienter deltog i den kliniska studien och fick minst en dos cholsyra. Av dessa 41 patienter uppvisade 29 patienter rubbningar i syntesen av primära gallsyror, däribland sterol 27-monoxygenas (i form av xantomatosis cerebrotendineae [CTX, ”cerebrotendinous xanthomatosis”]) (n=4).

I samtliga studier administrerades en dos på 10–15 mg/kg/dag.

Effekt påvisades på två sätt:

- (a) behandling med cholsyra leder till en förbättrad leverfunktion, som framgår av förbättrade leverfunktionstestvärden,
- (b) FAB-MS-data uppvisade effekt genom att visa att cholsyrabehandling ledde till suppression av de onormala gallsyrorna i urinen, som var ursprunget till diagnosen.

Av samtliga behandlade patienter i studie CAC-91-10-10 uppvisade 49 patienter en enzymdefekt. I denna patientgrupp var cirka en fjärdedel under eller högst 6 månader gamla vid diagnosen, och cirka en tredjedel var mellan 7 och 36 månader gamla. I genomsnitt var patienterna i denna undergrupp 3 år gamla vid behandlingsstart, medan de lägsta och högsta åldrarna var 0 respektive 14 år.

I studie CAC-002-01 var patienternas genomsnittliga ålder 9,0 år, med en åldersspridning mellan 0,3 och 35 år. Drabbade patienter uppvisar ofta betydande samsjuklighet, inräknat nedsatt CNS-funktion, som inte kunde behandlas genom hantering av effekterna av gallsyredefekter.

Av de 49 patienterna med en enzymdefekt som behandlades i studie CAC-91-10-10 och ingick i säkerhetsanalysen, hade 42 minst en bedömning före och en bedömning efter behandling för gallsyror i urinen, leverfunktionstester, samt längd och vikt, och ingick i den primära effektanalysen.

Av de 52 patienterna som beskrivs ovan och som ingick i studie CAC-91-10-10 under den 17 år långa studieperioden hade 6 avlidit, 3 inga belägg för behandling, 4 avslutat studien, 10 förlorats till uppföljning, och för 1 misslyckades datahämtningen.

Av de 29 patienterna som beskrivs ovan och som behandlades i studie CAC-002-01 avbröt 3 patienter behandlingen (samtliga till följd av biverkningar), och en patient avled.

I studie CAC-91-10-10 visade effektanalysen att behandling med cholsyra signifikant förbättrade, dvs. minskade, utsöndringen av gallsyror i urinen hos patienter med enstaka enzymdefekter. Allmänna förbättringar av graden av atypiska gallsyror i urinen sågs även i enskilda defektgrupper.

Effektanalysen visade även att behandling med cholsyra signifikant förbättrade ALT- och AST-värdena för patienter som stratifierades efter enstaka enzymdefekter. Vad gäller primära diagnoser uppvisades växlingar mot förbättrade ALT- och AST-värden i enskilda defektgrupper.

I en interimanalys av studie CAC-002-01 framkom inga statistiskt signifikanta förändringar i effektanalysen av gallsyror i urinen och transaminaser med hjälp av jämförelsen från baseline till sämsta värde efter baseline för hela populationen, omfattande såväl patienter på cholsyra vid studiestart som behandlingsnaiva patienter. Liknande resultat visades för analysen av längd och vikt. Genomsnittliga totalt bilirubin-värden förblev även stabila i analysen av baseline till sämsta värde efter baseline.

#### Pediatrisk population

Den rapporterade kliniska erfarenheten är från en patientpopulation med rubbningar i syntesen av primära gallsyror som huvudsakligen omfattar spädbarn från en månads ålder, barn och ungdomar.

#### Övriga upplysningar

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Det innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel beroende på att sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information om detta läkemedel som kan ha kommit fram och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Distribution och farmakologiska effekter av gallsyror såsom cholsyra begränsas huvudsakligen till den enterohepatiska cirkulationen, som omfattar inälvorna, vena porta, levern och gallgångarna.



Oralt administrerad cholsyra tas upp genom passiv diffusion längs med magtarmkanalen. Efter absorptionen kommer exogen cholsyra in i kroppens gallsyrepool och genomgår ett stort antal cykler av enterohepatisk cirkulation. Cholsyran passerar därefter till levern i portablodet, där det är måttligt bundet till albumin. I levern utsöndras cholsyra från portablodet genom ett stort antal mekanismer, såsom passiv diffusion och transportörer. Inuti levern amideras cholsyra i artspecifika proportioner, med glycin och/eller taurin, till en mer hydrofil, konjugerad form. Konjugerad cholsyra utsöndras därefter ut i gallan och passerar in i tunntarmen där den, förenad med andra gallkomponenter, utför sin huvudsakliga matsmältningsfunktion. Konjugerad cholsyra tas upp i ileum via transportörer, och förs tillbaka till levern och kommer in i ännu en cykel av enterohepatisk cirkulation.

All konjugerad cholsyra som inte tas upp i ileum passerar in i grovtarmen, där den kan utsättas för bakteriell metabolism, främst dekonjugation och 7-dehydroxylering. Dekonjugerad cholsyra och deoxicholsyra, produkten av 7-dehydroxylering, tas passivt upp i grovtarmen och förs tillbaka till levern i portablodet, där rekonjugation sker. På så sätt bevaras den allra största delen av gallsyrepoolen så att gallsyran kan delta i ett stort antal cykler under födointaget. All cholsyra som inte tagits upp utsöndras i avföringen, antingen oförändrat eller efter dehydroxylering via bakteriell metabolism.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Även om inga formella prekliniska säkerhetsstudier har utförts har data i litteraturen inte visat några särskilda risker för människa baserat på studier av säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter.

Det finns ett begränsat antal studier som har visat att oralt tillförd cholsyra under maximalt 26 veckor vid betydligt högre doser än behandlingsdosen tolererades väl av djur utan mortalitet, utan effekter på kroppsvikten eller födointaget och utan belägg för betydande makroskopiska eller mikroskopiska fynd i levern. I studier med upprepad dos har vanliga rapporterade effekter av cholsyra omfattat viktnedgång, diarré och leverskador med förhöjda transaminaser, även om dessa anses stå i samband med farmakologiska effekter av gallsyremetabolismen. Ökad levervikt och gallsten har rapporterats i studier med upprepad dos vid samtidig administrering av cholsyra med kolesterol.

Ett lätt förhöjt blodtryck var tydligt hos råttor efter 30 dagar med cholsyra vid cirka 4 gånger den terapeutiska dosen, med förhöjda vasokonstriktorsvar på noradrenalin, tillsammans med ökade halter av aldosteron och förhöjt kortikosteron, men utan observerade oönskade kliniska tecken.

Cholsyra är inte mutagen, men samtidig administrering av cholsyra med kända karcinogener har visat på en ökad tumörbildning i jämförelse med enbart den kända karcinogenen. Detta har lett till att cholsyra identifierats som en tumörpromotor, vilket anses ske via hyperproliferation av kolorektalt epitel i närvaro av sekundära gallsyror.

Efter intravenös administrering av en enstaka dos cholsyra till dräktiga tackor under den sena dräktighetsperioden framkom en systemisk exponering för cholsyra hos fostret utan effekt på varken modern eller fostret, utöver ett ökat antal tidiga nedkomster. Relevansen av djurdata vad gäller cholsyras terapeutiska säkerhet är outredd till följd av gallsyrehomeostasens kända höga variabilitet mellan djuren. Biliära gallalkoholer och gallsyror uppvisar en beaktansvärd strukturell mångfald mellan djurarterna.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll

Silicifierad mikrokristallin cellulosa  
Magnesiumstearat

50 mg kapselskal  
Gelatin  
Titaniumdioxid (E171)  
Röd järnoxid (E172)

Tryckfärg  
Shellakglasyr (E904)  
Propylenglykol (E1520)  
Stark ammoniaklösning (E527)  
Kaliumhydroxid (E525)  
Svart järnoxid (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Efter att flaskan öppnats måste läkemedlet användas inom 3 månader.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Vit 185 ml HDPE-flaska, säkerhetsförseglad med en 38 mm vit, barnsäker förslutning bestående av ett räfflat skruvlock av HDPE och säkerhetsförseglingsfilm (kartong, vax och aluminiumfolie).

Förpackningsstorlekar: 90 kapslar.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

### Användning i pediatrik population

För spädbarn och barn som inte kan svälja kapslarna kan kapseln öppnas försiktigt och innehållet blandas med mat. För små spädbarn kan innehållet blandas med bröstmjölk ersättning, utpressad bröstmjolk eller fruktmos, och för spädbarn och barn under 6 år kan det blandas med uppmjukad mat såsom potatismos eller äppelmos, vilket ska göras omedelbart. Blandningen ska ges direkt efter att den tillretts. Blandningen av kapselns innehåll görs för att dölja eventuell obehaglig smak som kommer av de öppnade kapslarna, men det finns inga data om kompatibilitet eller smaklighet. Kapselinnehållet kommer att finnas kvar i mjölken eller maten som fina granulat.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

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

EU/1/13/895/001

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

November 20, 2015

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

<{MM/ÅÅÅÅ}>

<{DD/MM/ÅÅÅÅ}>

<{DD månad ÅÅÅÅ}>

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

▼ 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

Kolbam 250 mg kapslar, hårda.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 250 mg cholsyra.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

250 mg kapsel: Kapsel av storlek nummer 0 med en vit överdel (svart tryck "ASK002") och vit underdel (svart tryck "250 mg"). Kapslarna innehåller ett vitt pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Kolbam är avsett för spädbarn, barn och ungdomar från 1 månads ålder upp till 18 år samt hos vuxna för behandling av medfödda rubbningar i syntesen av primära gallsyror orsakade av brist på sterol 27-hydroxylas (i form av cerebrotendinös xantomatos, CTX), brist på 2- (eller  $\alpha$ -) metylacyl-CoA-racemas (AMACR), eller brist på kolesterol 7 $\alpha$ -hydroxylas (CYP7A1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling måste påbörjas och övervakas av läkare, däribland pediatriker, med erfarenhet av att behandla de specifika bristerna.

#### Dosering

Rekommenderad dosering av cholsyra vid behandling av medfödda rubbningar i syntesen av primära gallsyror är 10–15 mg/kg per dag, antingen som en enstaka daglig dos eller i uppdelade doser, för både vuxna och pediatrika patienter. Dosen ska sedan titreras till önskad effekt men får inte vara högre än 15 mg/kg/dag.

När den beräknade dosen inte kan delas med 50 ska den närmaste dosen under maximalt 15 mg/kg/dag väljas, förutsatt att detta är tillräckligt för suppression av gallsyror i urinen. Om inte, ska närmaste högre dos väljas.

Patienter ska inledningsvis övervakas var 3:e månad under det första året, följt av var 6:e månad under efterföljande tre år och sedan en gång om året. Vid kvarstående uteblivet behandlingssvar på monoterapi med cholsyra ska andra behandlingsalternativ övervägas, se avsnitt 4.4.

I inledningsskedet av behandlingen och vid dosjustering ska gallsyrevärden i serum och urin noga övervakas med hjälp av en lämplig analysmetod. Koncentrationerna ska bestämmas för de onormala

gallsyremetaboliter som därefter syntetiseras. Den lägsta dosen cholsyra som effektivt minskar gallsyremetaboliterna till så nära noll som möjligt ska väljas.

Patienter som tidigare behandlats med andra gallsyre- eller cholsyrepreparat ska på samma sätt noga övervakas i inledningsskedet av behandlingen med Kolbam. Dosen ska justeras enligt beskrivningen ovan.

Även levervärden bör övervakas. Förhöjda värden för gammaglutamyltransferas (gamma-GT) i serum, alaninaminotransferas (ALAT) och/eller gallsyror i serum över normala nivåer kan tyda på överdosering. Övergående ökning av transaminasvärden i inledningsskedet av behandlingen med cholsyra har observerats och indikerar inget behov av dosminskning om gamma-GT inte är förhöjt och gallsyrevärden i serum sjunker eller ligger på normal nivå.

Efter inledningsskedet ska gallsyrevärden i serum och urin (med hjälp av en lämplig analysmetod) och levervärden kontrolleras minst en gång om året och dosen ska justeras enligt detta. Behandlingen ska övervakas ytterligare, eller med mer frekventa undersökningar, under perioder av snabb tillväxt, samtidig sjukdom och graviditet (se avsnitt 4.6)

### Särskilda populationer

#### *Patienter med familjär hypertriglyceridemi,*

Patienter med nyligen diagnostiserad familjär hypertriglyceridemi, eller förekomst av sjukdomen i släkten, förväntas ha minskad intestinal absorption av cholsyra. Dosen cholsyra för patienter med familjär hypertriglyceridemi måste fastställas och justeras vid behov. En högre dos kan krävas för suppression av gallsyror i urinen (se avsnitt 4.4).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för cholsyra hos spädbarn upp till en månads ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Äldre patienter (över 65 år)*

Säkerhet och effekt för cholsyra hos äldre patienter har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Det finns inga data tillgängliga för patienter med nedsatt njurfunktion. Dessa patienter ska dock noga övervakas och dosen cholsyra titreras individuellt.

#### *Nedsatt leverfunktion*

De flesta patienter med medfödda rubbningar i gallsyremetabolismen uppvisade en viss grad av nedsatt leverfunktion vid tiden för diagnosen. Hos de flesta patienter förbättrades eller gick den nedsatta leverfunktionen tillbaka efter behandling. Dosen med cholsyra ska justeras efter den enskilda patientens behov.

Det finns inga data angående behandlingen med cholsyra hos patienter med medfödda rubbningar i gallsyremetabolismen som har nedsatt leverfunktion utan anknytning till den primära sjukdomen. I avsaknad av klinisk erfarenhet i en sådan patientpopulation kan inga rekommendationer göras om dosjustering. Noga övervakning ska göras av patienter med nedsatt leverfunktion utan anknytning till den primära sjukdomen som behandlas med cholsyra.

### Administreringssätt

Det rekommenderas att cholsyra tas tillsammans med mat (se avsnitt 4.5) vid ungefär samma tid varje dag, på morgonen och/eller kvällen. Kapslarna ska sväljas hela med vatten. För spädbarn och barn som inte kan svälja kapslarna kan dessa öppnas och innehållet blandas med bröstmjölksersättning eller juice. För ytterligare information, se avsnitt 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

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

Samtidig användning av fenobarbital (se avsnitt 4.5).

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

Vid fall av onormal hepatocellulär funktion, angett som protrombintid, ska behandlingen med cholsyra avbrytas om den hepatocellulära funktionen inte förbättras inom 3 månader efter påbörjad behandling med cholsyra. En samtidig sänkning av totalhalten av gallsyror i urinen ska observeras. Behandlingen ska avbrytas tidigare om det finns tydliga tecken på allvarlig leversvikt.

##### Familjär hypertriglyceridemi

Patienter med nyligen diagnostiserad familjär hypertriglyceridemi, eller förekomst av sjukdomen i släkten, förväntas ha minskad intestinal absorption av cholsyra. Dosen cholsyra för patienter med familjär hypertriglyceridemi måste fastställas och justeras vid behov (se avsnitt 4.2).

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

Inga interaktionsstudier har utförts med cholsyra och samtidigt administrerade läkemedel eller mat.

Fenobarbital har visats öka cholsyras poolstorlek och omsättning och har därför en antagonistisk effekt mot den önskade verkan av cholsyra hos patienterna. Användningen av fenobarbital hos patienter som behandlas med cholsyra är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Läkemedelsinteraktioner med cholsyra gäller främst läkemedel som kan störa den enterohepatiska cirkulationen av gallsyra, som de gallsyrabindande medlen kolestyramin, kolestipol eller kolesevelam. Aluminiumbaserade syrabindande medel har visats adsorbera gallsyra *in vitro* och kan förväntas minska halterna av cholsyra på samma sätt som gallsyrabindande medel. Om det är nödvändigt att ta ett preparat som innehåller en av dessa substanser måste detta ske minst 5 timmar före eller efter intag av cholsyra.

Ciklosporin ändrar farmakokinetiken för cholsyra genom att hämma upptaget i levern och den hepatobiliära utsöndringen av gallsyror, samt även via dess farmakodynamik genom att hämma kolesterol-7 $\alpha$ -monooxygenas. Samtidig administrering bör undvikas. Om administrering av ciklosporin anses nödvändig ska gallsyrevärdena i serum och urin noga övervakas och dosen med cholsyra justeras enligt detta.

Östrogen, orala antikonceptionsmedel och klofibrat (och eventuellt andra lipidsänkande substanser) ökar kolesterolutsöndringen från levern samt stimulerar bildandet av gallstenar av kolesterol, och kan därmed motverka effekten av cholsyra.

Alla läkemedel som inverkar i läkemedelsinducerad gallstas genom hämning av transportörer kan minska effekten av cholsyrabehandling vid samtidig administrering.

I dessa fall ska cholsyras serum/gallsyrevärden noga övervakas och dosen med cholsyra justeras enligt detta.

Effekten av mat på biotillgängligheten för cholsyra har inte undersökts. Det finns en teoretisk möjlighet att tillförsel av mat kan öka cholsyras biotillgänglighet och förbättra tolerabiliteten. Det rekommenderas att cholsyra tas tillsammans med mat (se avsnitt 4.2).

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

##### Graviditet

Det finns en begränsad mängd säkerhetsdata från användningen av cholsyra hos gravida kvinnor. Graviditeter med normala utfall har rapporterats hos kvinnor som tar cholsyra.

De begränsade uppgifterna från djurförsök visar inte på någon direkt reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Användning av cholsyra under graviditeten kan övervägas om läkaren finner att nyttan för patienten är större än den möjliga risken.

#### Amning

Det finns otillräcklig information angående utsöndringen av cholsyra och dess metaboliter i bröstmjolk. Tillgängliga data från djur har visat på utsöndring av cholsyra i bröstmjölken (se avsnitt 5.3). Vid terapeutiska doser förväntas inga effekter på ammade nyfödda spädbarn eftersom systemexponeringen av cholsyra på den ammande modern är försumbar (se avsnitt 5.2). Cholsyra kan användas under amningen om läkaren finner att nyttan för patienten är större än den möjliga risken.

#### Fertilitet

Det finns inga data angående effekterna av cholsyra på fertiliteten. Vid terapeutiska doser förväntas ingen effekt på fertiliteten.

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

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Cholsyra har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningarna hos patienter (både vuxna och barn) som får cholsyra är i allmänhet lindriga eller måttliga i svårighetsgrad, där de främsta reaktionerna sammanfattas i nedanstående tabell. Händelserna var övergående och störde vanligtvis inte behandlingen.

#### Tabellista över biverkningar

På grundval av data från kliniska provningar är biverkningarna hos patienter (både vuxna och barn) som får cholsyra i allmänhet lindriga eller måttliga i svårighetsgrad och tillhandahålls i följande tabell. Biverkningar kategoriseras efter organsystemklass, med hjälp av följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

De biverkningar som rapporterades i litteraturen med okänd frekvens rapporteras även i följande tabell.

MedDRA-klassificering organsystem	av	Föredragen term	Frekvens
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Lindrig perifer neuropati	Vanliga
<i>Magtarmkanalen</i>		Diarré Lindrigt illamående Lindrig reflux Måttlig diarré Refluxesofagit	Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga
<i>Lever och gallvägar</i>		Ikterus Förhöjda serumtransaminaser Gallstenar	Vanliga Inte känt Inte känt
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Hudlesion Klåda	Vanliga Inte känt
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		Sjukdomskänsla	Vanliga

#### Beskrivning av valda biverkningar

I litteraturen rapporteras biverkningar för en eller två barn som behandlats med höga doser cholsyra, i form av klåda och förhöjda serumtransaminaser, som dock försvann när doseringen sänktes. Det är också känt att diarré kan uppstå vid överdriven dosering av cholsyra.

Gallstenar har rapporterats efter långvarig behandling.

#### 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

Fall av symtomatisk överdosering (eller överdriven dosering) har rapporterats, inräknat oavsiktlig överdosering. Kliniska fynd begränsades till klåda och diarré. Laboratorieprover visade förhöjda värden av gamma-glutamyltransferas (gamma-GT) i serum och gallsyrekoncentrationer i serum. Efter dosminskning försvann de kliniska tecknen och laboratorievärdena blev normala.

Vid en överdosering ska patienten övervakas och behandlas symtomatiskt.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gallsyror och koleretika, koliksyra; ATC-kod: A05AA03

#### Verkningsmekanism

Efter administreringen av cholsyra sker en nedreglering av gallsyresyntesen så att onormala gallsyror minskar kraftigt eller nästan helt försvinner. Samtidigt med försvinnandet av atypiska gallsyremetaboliter sker en ständig minskning och normalisering av leverenzym i serum. Behandling med cholsyra stimulerar flödet och utsöndringen av galla, hämmar produktionen och ackumuleringen av hepatotoxiska och kolestatiska gallsyreprekursorer och underlättar fettabsorptionen utan toxiska biverkningar vid terapeutiska doser.



### Farmakodynamisk effekt

I de medfödda rubbningar i syntesen av primära gallsyror ingår medfödda defekter i de primära enzym som svarar för katalysering av centrala reaktioner i syntesen av chol- och kenodeoxicholsyror. Flera enzymdefekter beskrivs i litteraturen. Några av de primära defekterna inkluderar men är inte begränsade till följande:

- Brist på sterol 27-monoxygenas (i form av xantomatosis cerebrotendineae [CTX, ”cerebrotendinous xanthomatosis”])
- Brist på 2- (eller  $\alpha$ -) metylacyl-CoA racemas (AMACR)
- Brist på kolesterol  $7\alpha$ -monoxygenas (CYP7A1)

Behandling med exogen cholsyra avser att ersätta fysiologisk gallsyra vid medfödda rubbningar i gallsyresyntesen. Cholsyra är en av människans primära gallsyror, som livsviktiga fysiologiska funktioner är beroende av. Syftet med att ersätta den saknade cholsyran är att återställa denna gallsyras huvudsakliga funktioner, dvs. lipidtransport i form av blandade miceller, aktivering av co-lipas och nedbrytning och absorption av fett, absorption av fettlösliga vitaminer samt inducering av gallflödet, vilket förhindrar gallstas.

Den farmakodynamiska effekten av cholsyra är feedbackhämmning av syntesen av toxiska partiella biosyntetiska gallsyreprodukter till följd av blockeringar i den normala syntetiska reaktionsvägen för gallsyra. Cholsyra nedreglerar biosyntesen av gallsyra via aktivering av FXR (farnesoid X-receptor), vilket leder till repression av transkriptionen av CYP7A1-genen som kodar för kolesterol  $7\alpha$ -monoxygenas, det hastighetsbestämmande enzymet i gallsyresyntesen. Vid var och en av de primära gallsyrebristerna till följd av enzymdefekter i den biosyntetiska reaktionsvägen leder frånvaron av primära gallsyror till gallstas och oreglerad ackumulering av toxiska gallsyreprekursorer. Motivet för behandlingen med cholsyra är att förbättra gallflödet och fettabsorptionen och återställa en fysiologisk feedbackhämmning på syntesen av gallsyror, vilket gör att produktion av toxiska gallsyreprekursorer minskar.

### Klinisk effekt och säkerhet

Studie CAC-91-10-10, (undersökning av patogenesen av leversjukdom hos patienter med medfödda rubbningar i gallsyremetabolismen) utfördes mellan 1992 och 2009 för att utvärdera den terapeutiska effekten och säkerheten av cholsyra för att behandla patienter med identifierade medfödda rubbningar i gallsyremetabolismen. Studien hade en öppen, enarmad, icke-randomiserad utformning. Sammanlagt 85 patienter deltog i den kliniska studien. Av dessa 85 patienter uppvisade 52 patienter rubbningar i syntesen av primära gallsyror däribland följande 3 enstaka enzym:

- Brist på sterol 27-monoxygenas (i form av xantomatosis cerebrotendineae [CTX, ”cerebrotendinous xanthomatosis”]) (n=5)
- Brist på 2- (eller  $\alpha$ -) metylacyl-CoA racemas (AMACR) (n=1)
- Brist på kolesterol  $7\alpha$ -monoxygenas (CYP7A1) (n=1)

Sammanlagt 79 patienter fick cholsyrabehandling, varav 49 led av en primär enzymdefekt.

Studie CAC-002-01, (en öppen, enkelcenter-, icke-randomiserad fortsättningsstudie av cholsyrekapslar hos patienter med medfödda rubbningar i gallsyresyntesen), var fortsättningen av studie CAC-91-10-10 och inleddes den 1 januari 2010. Studien hade en öppen, enkelarmad, icke-randomiserad utformning och omfattade kvalificerade patienter som tidigare fått cholsyra genom CAC-91-10-10 samt nyligen diagnostiserade patienter. Terapeutisk effekt och säkerhet av cholsyrabehandling utvärderades hos patienter med medfödda rubbningar i gallsyremetabolismen. Sammanlagt 41 patienter deltog i den kliniska studien och fick minst en dos cholsyra. Av dessa 41 patienter uppvisade 29 patienter rubbningar i syntesen av primära gallsyror, däribland sterol 27-monoxygenas (i form av xantomatosis cerebrotendineae [CTX, ”cerebrotendinous xanthomatosis”]) (n=4).

I samtliga studier administrerades en dos på 10–15 mg/kg/dag.

Effekt påvisades på två sätt:

- (a) behandling med cholsyra leder till en förbättrad leverfunktion, som framgår av förbättrade leverfunktionstestvärden,
- (b) FAB-MS-data uppvisade effekt genom att visa att cholsyrabehandling ledde till suppression av de onormala gallsyrorna i urinen, som var ursprunget till diagnosen.

Av samtliga behandlade patienter i studie CAC-91-10-10 uppvisade 49 patienter en enzymdefekt. I denna patientgrupp var cirka en fjärdedel under eller högst 6 månader gamla vid diagnosen, och cirka en tredjedel var mellan 7 och 36 månader gamla. I genomsnitt var patienterna i denna undergrupp 3 år gamla vid behandlingsstart, medan de lägsta och högsta åldrarna var 0 respektive 14 år.

I studie CAC-002-01 var patienternas genomsnittliga ålder 9,0 år, med en åldersspridning mellan 0,3 och 35 år. Drabbade patienter uppvisar ofta betydande samsjuklighet, inräknat nedsatt CNS-funktion, som inte kunde behandlas genom hantering av effekterna av gallsyredefekter.

Av de 49 patienterna med en enzymdefekt som behandlades i studie CAC-91-10-10 och ingick i säkerhetsanalysen, hade 42 minst en bedömning före och en bedömning efter behandling för gallsyror i urinen, leverfunktionstester, samt längd och vikt, och ingick i den primära effektanalysen.

Av de 52 patienterna som beskrivs ovan och som ingick i studie CAC-91-10-10 under den 17 år långa studieperioden hade 6 avlidit, 3 inga belägg för behandling, 4 avslutat studien, 10 förlorats till uppföljning, och för 1 misslyckades datahämtningen.

Av de 29 patienterna som beskrivs ovan och som behandlades i studie CAC-002-01 avbröt 3 patienter behandlingen (samtliga till följd av biverkningar), och en patient avled.

I studie CAC-91-10-10 visade effektanalysen att behandling med cholsyra signifikant förbättrade, dvs. minskade, utsöndringen av gallsyror i urinen hos patienter med enstaka enzymdefekter. Allmänna förbättringar av graden av atypiska gallsyror i urinen sågs även i enskilda defektgrupper.

Effektanalysen visade även att behandling med cholsyra signifikant förbättrade ALT- och AST-värdena för patienter som stratifierades efter enstaka enzymdefekter. Vad gäller primära diagnoser uppvisades växlingar mot förbättrade ALT- och AST-värden i enskilda defektgrupper.

I en interimanalys av studie CAC-002-01 framkom inga statistiskt signifikanta förändringar i effektanalysen av gallsyror i urinen och transaminaser med hjälp av jämförelsen från baseline till sämsta värde efter baseline för hela populationen, omfattande såväl patienter på cholsyra vid studiestart som behandlingsnaiva patienter. Liknande resultat visades för analysen av längd och vikt. Genomsnittliga totalt bilirubin-värden förblev även stabila i analysen av baseline till sämsta värde efter baseline.

#### Pediatrik population

Den rapporterade kliniska erfarenheten är från en patientpopulation med rubbningar i syntesen av primära gallsyror som huvudsakligen omfattar spädbarn från en månads ålder, barn och ungdomar.

#### Övriga upplysningar

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Det innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel beroende på att sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information om detta läkemedel som kan ha kommit fram och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Distribution och farmakologiska effekter av gallsyror såsom cholsyra begränsas huvudsakligen till den enterohepatiska cirkulationen, som omfattar inälvorna, vena porta, levern och gallgångarna.

Oralt administrerad cholsyra tas upp genom passiv diffusion längs med magtarmkanalen. Efter absorptionen kommer exogen cholsyra in i kroppens gallsyrepool och genomgår ett stort antal cykler av enterohepatisk cirkulation. Cholsyran passerar därefter till levern i portablodet, där det är måttligt bundet till albumin. I levern utsöndras cholsyra från portablodet genom ett stort antal mekanismer, såsom passiv diffusion och transportörer. Inuti levern amideras cholsyra i artspecifika proportioner, med glycin och/eller taurin, till en mer hydrofil, konjugerad form. Konjugerad cholsyra utsöndras därefter ut i gallan och passerar in i tunntarmen där den, förenad med andra gallkomponenter, utför sin huvudsakliga matsmältningsfunktion. Konjugerad cholsyra tas upp i ileum via transportörer, och förs tillbaka till levern och kommer in i ännu en cykel av enterohepatisk cirkulation.

All konjugerad cholsyra som inte tas upp i ileum passerar in i grovtarmen, där den kan utsättas för bakteriell metabolism, främst dekonjugation och 7-dehydroxylering. Dekonjugerad cholsyra och deoxicholsyra, produkten av 7-dehydroxylering, tas passivt upp i grovtarmen och förs tillbaka till levern i portablodet, där rekonjugation sker. På så sätt bevaras den allra största delen av gallsyrepoolen så att gallsyran kan delta i ett stort antal cykler under födointaget. All cholsyra som inte tagits upp utsöndras i avföringen, antingen oförändrat eller efter dehydroxylering via bakteriell metabolism.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även om inga formella prekliniska säkerhetsstudier har utförts har data i litteraturen inte visat några särskilda risker för människa baserat på studier av säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter.

Det finns ett begränsat antal studier som har visat att oralt tillförd cholsyra under maximalt 26 veckor vid betydligt högre doser än behandlingsdosen tolererades väl av djur utan mortalitet, utan effekter på kroppsvikten eller födointaget och utan belägg för betydande makroskopiska eller mikroskopiska fynd i levern. I studier med upprepad dos har vanliga rapporterade effekter av cholsyra omfattat viktminskning, diarré och leverskador med förhöjda transaminaser, även om dessa anses stå i samband med farmakologiska effekter av gallsyremetabolismen. Ökad levervikt och gallsten har rapporterats i studier med upprepad dos vid samtidig administrering av cholsyra med kolesterol.

Ett lätt förhöjt blodtryck var tydligt hos råttor efter 30 dagar med cholsyra vid cirka 4 gånger den terapeutiska dosen, med förhöjda vasokonstriktorsvar på noradrenalin, tillsammans med ökade halter av aldosteron och förhöjt kortikosteron, men utan observerade oönskade kliniska tecken.

Cholsyra är inte mutagen, men samtidig administrering av cholsyra med kända karcinogener har visat på en ökad tumörbildning i jämförelse med enbart den kända karcinogenen. Detta har lett till att cholsyra identifierats som en tumörpromotor, vilket anses ske via hyperproliferation av kolorektalt epitel i närvaro av sekundära gallsyror.

Efter intravenös administrering av en enstaka dos cholsyra till dräktiga tackor under den sena dräktighetsperioden framkom en systemisk exponering för cholsyra hos fostret utan effekt på varken modern eller fostret, utöver ett ökat antal tidiga nedkomster. Relevansen av djurdata vad gäller cholsyras terapeutiska säkerhet är outredd till följd av gallsyrehomeostasens kända höga variabilitet mellan djuren. Biliära gallalkoholer och gallsyror uppvisar en beaktansvärd strukturell mångfald mellan djurarterna.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Kapselinnehåll

Silicifierad mikrokristallin cellulosa

Magnesiumstearat

250 mg kapselskal  
Gelatin  
Titaniumdioxid (E171)

Tryckfärg  
Shellakglasyr (E904)  
Propylenglykol (E1520)  
Stark ammoniaklösning (E527)  
Kaliumhydroxid (E525)  
Svart järnoxid (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Efter att flaskan öppnats måste läkemedlet användas inom 3 månader.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Vit 185 ml HDPE-flaska, säkerhetsförseglad med en 38 mm vit, barnsäker förslutning bestående av ett räfflat skruvlock av HDPE och säkerhetsförseglingsfilm (kartong, vax och aluminiumfolie).

Förpackningsstorlekar: 90 kapslar.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

### Användning i pediatrik population

För spädbarn och barn som inte kan svälja kapslarna kan kapseln öppnas försiktigt och innehållet blandas med mat. För små spädbarn kan innehållet blandas med bröstmjölk ersättning, utpressad bröstmjolk eller fruktmos, och för spädbarn och barn under 6 år kan det blandas med uppmjukad mat såsom potatismos eller äppelmos, vilket ska göras omedelbart. Blandningen ska ges direkt efter att den tillretts. Blandningen av kapselns innehåll görs för att dölja eventuell obehaglig smak som kommer av de öppnade kapslarna, men det finns inga data om kompatibilitet eller smaklighet. Kapselinnehållet kommer att finnas kvar i mjölken eller maten som fina granulat.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

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

EU/1/13/895/002

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

November 20, 2015

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

<{MM/ÅÅÅÅ}>

<{DD/MM/ÅÅÅÅ}>

<{DD månad ÅÅÅÅ}>

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

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV SATS**
- 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 sats

Patheon France  
40 boulevard de champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu

Frankrike

## **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**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsuppdateringsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbplatsen 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.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

### **• Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lanseringen i varje medlemsstat ska innehavaren av godkännande för försäljning sluta avtal om det slutliga utbildningsmaterialet med den nationella behöriga myndigheten. Innehavaren av godkännande för försäljning ska vid lanseringen se till att alla läkare som förväntas förskriva produkten får information som förklarar hur produkten används korrekt och säkert.

Utbildningsmaterialet för läkare ska innehålla följande viktiga delar:

- Produktresumé
- Information om:
  - beräkning av den korrekta dosen och behovet att instruera vårdgivarna om hur produkten administreras korrekt,
  - symtom och tecken på en överdosering och hur detta ska hanteras.

**E. SÄRSKILD SKYLDIGHET SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDET I UNDANTAGSFALL**

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

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
Övervaka långsiktig säkerhet och effekt hos patienter som behandlas med Kolbam från ett patientregister där närmare uppgifter återges i riskhanteringsplanen. Registret ska övervaka insamlade data om effekt och säkerhet vid behandling av medfödda rubbningar i syntesen av primära gallsyror hos spädbarn, barn, ungdomar och vuxna orsakade av brist på sterol 27-monoxygenas (i form av xantomatosis cerebrotendineae [CTX, ”cerebrotendinous xanthomatosis”]), brist på 2- (eller $\alpha$ -) metylacyl-CoA racemas (AMACR) och brist på kolesterol 7 $\alpha$ -monoxygenas (CYP7A1). Rapporter om hur rekryteringen till registret fortskrider ska lämnas in med de periodiska säkerhetsrapporterna (PSUR) och de årliga omprövningarna. Utvecklingen av och resultaten från registret ska utgöra grunden för den årliga omprövningen av nytta-riskförhållandet för Kolbam.	PSUR - Årliga omprövningar



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

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONGEN**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Kolbam 50 mg kapslar, hårda  
cholsyra

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

Varje kapsel innehåller 50 mg cholsyra

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel.  
90 kapslar.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Kapseln ska inte tuggas.  
Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL 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**

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.  
Använd inom 3 månader efter öppnandet.

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

Lämna tillbaka eventuellt oanvänt läkemedel till apotekspersonalen för destruktion

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/895/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Kolbam 50 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**BURKETIKETT**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Kolbam 50 mg kapslar, hårda.  
cholsyra

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

Varje kapsel innehåller 50 mg cholsyra

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel  
90 kapslar.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Kapseln ska inte tuggas.  
Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET 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**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.  
Använd inom 3 månader efter öppnandet.

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

Lämna tillbaka eventuellt oanvänt läkemedel till apotekspersonalen för destruktion

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/895/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONGEN**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Kolbam 250 mg kapslar, hårda  
cholsyra

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

Varje kapsel innehåller 250 mg cholsyra

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel.  
90 kapslar.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Kapseln ska inte tuggas.  
Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**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**

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.  
Använd inom 3 månader efter öppnandet.

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

Lämna tillbaka eventuellt oanvänt läkemedel till apotekspersonalen för destruktion

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/895/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Kolbam 250 mg



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**BURKETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Kolbam 250 mg kapslar, hårda.  
cholsyra

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

Varje kapsel innehåller 250 mg cholsyra

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel  
90 kapslar.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Kapseln ska inte tuggas.  
Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**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**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.  
Använd inom 3 månader efter öppnandet.

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

Lämna tillbaka eventuellt oanvänt läkemedel till apotekspersonalen för destruktion

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/895/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Kolbam 50 mg kapslar, hårda Kolbam 250 mg kapslar, hårda cholsyra**

▼ 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, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- 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, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

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

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

### **1. VAD KOLBAM ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR**

Kolbam innehåller en substans som kallas cholsyra.

I kroppen framställs cholsyra naturligt i levern och ingår i gallan, en vätska som hjälper matsmältningen och tar upp fett och vitaminer från maten. Cholsyra främjar också den normala tillväxten hos barn. Patienter med vissa typer av tillstånd som kallas medfödda rubbningar i gallsyresyntesen förmår inte producera cholsyra och galla på normalt sätt, vilket leder till produktion och ansamling av onormala substanser som potentiellt skadar levern.

Kolbam används för att behandla dessa ”medfödda rubbningar i gallsyresyntesen”. Genom att ersätta den saknade cholsyran stimuleras den normala produktionen av galla och förhindrar ansamlingen av onormala substanser i levern. Hos växande spädbarn främjar cholsyra den normala utvecklingen av levern och gallans cirkulationssystem.

Kolbam kan användas från en månads ålder och de patienter som drabbas av dessa sjukdomar kommer att behöva behandlas under resten av sina liv.

### **2. VAD DU BEHÖVER VETA INNAN DU TAR KOLBAM**

#### **Ta inte Kolbam**

- om du är allergisk mot cholsyra eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du tar fenobarbital (ett läkemedel som används för epilepsi). Se under ”Andra läkemedel och Kolbam”.

### **Varningar och försiktighet**

Under behandlingen kommer din läkare att ta olika blod- och urinprover vid olika tillfällen för att se hur din kropp reagerar på läkemedlet och för att kunna komma fram till vilken dos du behöver. Tätare provtagningar kommer att behövas om du växer snabbt, om du är sjuk eller gravid.

Om du har en sjukdom som kallas familjär hypertriglyceridemi kan läkaren komma att behöva öka din dos cholsyra.

Din läkare kommer att rådgöra med dig om du av något skäl måste avbryta behandlingen med cholsyra.

### **Barn**

Cholsyra har inte undersökts avseende säkerhet och effekt för spädbarn under en månads ålder.

### **Äldre**

Cholsyra har inte undersökts avseende säkerhet och effekt hos personer över 65 års ålder.

### **Andra läkemedel och Kolbam**

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

Fenobarbital kan få cholsyran att sluta verka. Ta inte fenobarbital medan du får behandling med cholsyra. Se under ”Ta inte Kolbam” här ovan.

Ciklosporin kan påverka halterna av cholsyra. Om läkaren anser det nödvändigt att du fortsätter ta ciklosporin kommer läkaren att noga övervaka gallsyrehalterna i ditt blod och din urin och justera dosen med cholsyra enligt detta.

Läkemedel som sänker kolesterolhalterna i blodet, såsom kolestyramin eller kolestipol och vissa aluminium-innehållande syrabindande medel (dvs. läkemedel som lindrar dålig matsmältning) kan påverka absorptionen av cholsyra. Läkaren kommer att rekommendera dig att ta cholsyra minst 5 timmar före eller efter att du tagit det andra läkemedlet.

Detta är vissa av de läkemedel som kan påverka hur Kolbam verkar:

- östrogen,
- orala antikonceptionsmedel (som sväljs),
- lipidsänkande läkemedel, t.ex. klofibrat

Dessa medel ökar kolesterolproduktionen i levern och förhindrar på så vis att cholsyra verkar på rätt sätt.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Användning av cholsyra under graviditeten kan övervägas om din läkare finner att nyttan för dig är större än den möjliga risken. Be din läkare om råd.

Du kan fortsätta amma ditt spädbarn medan du får behandling med cholsyra, eftersom halterna i bröstmjölks anses vara för låga för att skada spädbarn.

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

Detta läkemedel förväntas inte påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

### **3. HUR DU TAR KOLBAM**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Du bör rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den rekommenderade dosen baseras på din kroppsvikt (10–15 mg/kg), och tas antingen som en enstaka dos, en gång om dagen, eller uppdelat i två doser, en på morgonen och en på kvällen. Läkaren kommer att tala om för dig hur många kapslar du behöver ta och när du ska ta kapslarna.

Det rekommenderas att kapslarna tas med mat, eftersom detta kan göra cholsyran effektivare, och dessutom minskar det sannolikheten för diarré.

#### **Användning för barn**

För spädbarn och barn som inte kan svälja kapslarna ska kapseln öppnas genom att försiktigt vrida den och tömma innehållet i bröstmjölksersättning, utpressad bröstmjölk eller fruktmos i en lämplig ren behållare. Blandningen ska ges direkt efter att den tillretts.

Denna blandning av kapselns innehåll med mat bör dölja eventuell obehaglig smak av läkemedlet. Kapselinnehållet kommer att finnas kvar i mjölken eller maten som fina granulat.

Det är viktigt att ge allt innehåll i kapseln till spädbarn eller småbarn i de fall där hela kapslar inte kan ges. Försök att ge dosen igen om barnet spottar ut den eller vägrar ta den.

#### **Användning för vuxna**

Svälj varje kapsel hel med vatten, antingen strax före eller strax efter intag av mat. Kapseln ska inte tuggas. Ta inte fler kapslar än vad din läkare har rekommenderat dig.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Kolbam**

Det är osannolikt att cholsyra orsakar allvarliga biverkningar, men du bör be läkaren om råd om du eller ditt barn har tagit större mängd än vad som förskrivits.

#### **Om du har glömt att ta Kolbam**

Ta nästa dos så snart du kommer på att du glömt ta kapseln, förutsatt att det är längre än 12 timmar till nästa dos. Ta aldrig dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

#### **Om du slutar att ta Kolbam**

Detta läkemedel är avsett för långvarig användning. Om du slutar ta läkemedlet kan onormala substanser komma att byggas upp i gallan igen, till de mängder som var innan behandlingen inleddes, vilka potentiellt skadar din lever.

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.

##### **Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)**

- halsbränna (gastrisk reflux)
- diarré
- känna sig krasslig (sjukdomskänsla)
- gulfärgning av huden (ikterus)
- hudlesioner
- lindrigt illamående
- myrkrypningar (lindrig perifer neuropati)

##### **Har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare)**

- Förhöjda leverenzym (serumtransaminaser)
- Gallstenar
- Lätta krypningar (pruritis)

##### **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 KOLBAM SKA FÖRVARAS

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Använd inom 3 månader efter öppnandet.

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 cholsyra.  
Kolbam 50 mg: Varje kapsel innehåller 50 mg cholsyra.  
Kolbam 250 mg: Varje kapsel innehåller 250 mg cholsyra.

- Övriga innehållsämnen är:

##### **Kapselns innehåll:**

- Silicifierad mikrokristallin cellulosa
- Magnesiumstearat

##### **Kapselskal:**

- Gelatin

- Titaniumdioxid (E171)

Kolbam 50 mg innehåller dessutom röd järnoxid (E172)

#### **Tryckfärg**

- Shellakglasyr (E904)
- Propylenglykol (E1520)
- Stark ammoniaklösning (E527)
- Kaliumhydroxid (E525)
- Svart järnoxid (E172)

#### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Kolbam tillhandahålls som kapslar, hårda. Varje kapsel innehåller ett vitt pulver. Kapslarna på 50 mg är orange (svart tryck "ASK001" och "50 mg"). Kapslarna på 250 mg är vita (svart tryck "ASK002" och "250 mg").

Förpackningarna innehåller 90 kapslar.

#### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

##### Innehavare av godkännande för försäljning

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

##### Tillverkare

Patheon France  
40 boulevard de champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu

Frankrike

#### **Denna bipacksedel ändrades senast den DD månad ÅÅÅÅ.**

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram om detta läkemedel och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

#### **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.



## **Bilaga IV**

### **Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om beviljande av godkännandet för försäljning i undantagsfall**

**Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:**

**• Godkännande för försäljning i undantagsfall**

Efter att ha behandlat ansökan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av godkännande för försäljning i undantagsfall, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.