

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Kolbam 50 mg hörð hylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 50 mg af kólínsýru.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

50 mg hylki: Hylki, að stærð nr. 2, appelsínugul að lit (lok og bolur) (svört áletrun „ASK001“ á loki og „50 mg“ á bol). Hylkin innihalda hvítt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Kolbam er ætlað til meðhöndlunar á meðfæddum galla í gallsýrumyndun af völdum sterol 27-hýdroxýlasaskorts (birtist sem cerebrotendinous xanthomatosis, CTX), 2- (eða α -) methylacyl-CoA rasemasa-skorts (AMACR) eða kólesteról 7 α -hýdroxýlasaskorts (CYP7A1) hjá ungbörnum, börnum og unglingum á aldrinum 1 mánaðar til 18 ára og hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar, þar með taldir barnalæknar, með reynslu af meðhöndlun þessara tiltektu galla skulu hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur fyrir kólínsýru við meðhöndlun á meðfæddum galla í gallsýrumyndun er 10 til 15 mg/kg á dag, annaðhvort í einum skammti eða í skiptum skömmtum, bæði fyrir fullorðna og börn. Skammtinn þarf svo að aðlaga fyrir hvern og einn sjúkling, en ætti ekki að fara yfir 15 mg/kg að hámarki á dag.

Ef margfeldi útreiknaða skammtsins er ekki 50 skal velja næsta skammt undir hámarksskammtinum 15 mg/kg/dag, með því skilyrði að slíkt nægi til að bæla gallsýru í þvagi. Ef svo er ekki, er næsti hærri skammtur valinn.

Eftirlit skal vera með sjúklingum á þriggja mánaða fresti fyrsta árið sem meðhöndlun fer fram, á sex mánaða fresti næstu þrjú ár og árlega upp frá því. Ef viðvarandi skortur er á svörun við staklyfsmeðferð með kólínsýru skal íhuga aðra meðferðarkosti, sjá kafla 4.4.

Við upphaf meðhöndlunar og aðlögun skammtastærðar skal fylgjast gaumgæfilega með gallsýrumagni í sermi með hentugri greiningartækni. Í kjölfarið skal ákvarða þéttni afbrigðilegra

gallsýruumbrotsefna. Velja skal minnsta kólínsýruskammtinn sem dregur úr gallsýruumbrotsefnum þannig að þau séu eins nálægt núlli og hægt er.

Fylgjast skal náið með sjúklingum sem áður hafa verið meðhöndlaðir með öðrum formum gallsýru eða öðrum kólínsýrum á sama hátt við upphaf meðhöndlunar með Kolbam. Aðlaga skal skammtastærð samkvæmt ofangreindu.

Fylgjast þarf einnig með lifrargildum. Samtímis hækkan á gamma-glútamýltransferasa (GGT), alanín-aminótransferasa (ALT) og/eða gallsýrustigi í sermi yfir eðlileg mörk getur verið einkenni ofskammts. Tímabundin hækkan á transamínösum við upphaf meðhöndlunar með kólínsýru hefur komið fram og gefur ekki til kynna þörf á að minnka skammt ef GGT hefur ekki hækkað og ef gallsýrumagn í sermi lækkar eða er innan eðlilegra marka.

Eftir upphaf meðhöndlunar skal kanna gallsýrumagn í sermi og þvagi (með hentugri greiningartækni) og lifrargildi að minnsta kosti einu sinni á ári og endurskoða skal skammtinn til samræmis. Framkvæma skal frekari eða tíðari rannsóknir til að fylgjast með meðhöndlun hjá sjúklingi á hraðvaxtastigi, ef hann er með annan sjúkdóm eða á meðgöngu (sjá kafla 4.6).

Sérstakir hópar

Ættgeng þríglýseríðhækkun í blóði

Uptaka kólínsýru í þörmum getur verið takmörkuð hjá sjúklingum sem nýlega hafa verið greindir með eða hafa fjölskyldusögu um þríglýseríðhækkun í blóði. Ákvarða þarf og aðlaga kólínsýruskammtinn fyrir sjúklinga með ættgenga þríglýseríðhækkun í blóði eins og nauðsynlegt þykir, hærri skammtur kann að vera nauðsynlegur til að bæla gallsýru í þvagi (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun kólínsýru hjá börnum yngri en eins mánaða. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir (≥65 ára)

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun kólínsýru hjá eldruðum sjúklingum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Skert nýrnastarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir vegna sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Hafa skal samt sem áður náið eftirlit með slíkum sjúklingum og aðlaga kólínsýruskammt að hverjum og einum.

Skert lifrastarfsemi

Hjá meirihluta sjúklinga með meðfæddan galla í umbroti gallsýru sem sýndu skerta lifrastarfsemi, á einhverju stigi við greiningu, batnaði skerta lifrastarfsemin eða lagaðist með meðferð. Aðlaga skal kólínsýruskammtinn að hverjum og einum sjúklingi.

Engar upplýsingar varðandi meðferð með kólínsýru liggja fyrir varðandi sjúklinga með meðfæddan galla í umbroti gallsýru þar sem skert lifrastarfsemi er ótengd aðalsjúkdómi þeirra. Þar sem skortur er á klínískri reynslu hjá slíkum sjúklingum er ekki hægt að veita neinar ráðleggingar varðandi skammtaáðlögun. Fylgjast skal náið með sjúklingum með skerta lifrastarfsemi, sem er ótengd aðalsjúkdómi þeirra, og meðhöndlaðir eru með kólínsýru.

Lyfjagiöf

Mælt er með því að taka kólínsýru inn með mat (sjá kafla 4.5) um það bil á sama tíma á hverjum degi, að morgni og/eða á kvöldin. Gleypa skal hylkin heil með vatni.

Fyrir ungbörn og börn sem eiga erfitt með að gleypa hylki er hægt að opna hylkin og bæta innihaldinu út í þurrmjólk eða ávaxtasafa. Sjá nánari upplýsingar í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða notkun með fenóbarbítali (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Stöðva skal meðhöndlun með kólínsýru ef afbrigðileg starfsemi lifrarfrumna, sem mæld er með próþrombínótíma, lagast ekki innan 3 mánaða frá upphafi kólínsýrumeðferðar. Fylgjast skal með samhliða lækun á heildarþéttni gallsýru í þvagi.

Stöðva skal meðhöndlun fyrr ef skýr einkenni um alvarlega lifrabilun greinast.

Ættgeng þríglýseríðhækkun í blóði

Uptaka kólínsýru í þörmum getur verið takmörkuð hjá sjúklingum sem nýlega hafa verið greindir með eða hafa fjölskyldusögu um þríglýseríðhækkun í blóði. Aðlaga þarf kólínsýruskammt fyrir sjúklinga með ættgenga þríglýseríðhækkun í blóði eins og nauðsynlegt þykir (sjá kafla 4.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum kólínsýru með öðrum lyfjum eða mat.

Sýnt hefur verið fram á að fenóbarbítal auki viðfeðmi og umsetningu kólínsýru og hefur því andstæð áhrif á hlutverk kólínsýru í sjúklingum. Því má ekki nota fenóbarbítal hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með kólínsýru (sjá kafla 4.3).

Milliverkanir annarra lyfja við kólínsýru tengjast einkum lyfjum sem hafa getu til að trufla garna- og lifrarhringrás gallsýra, t.d. tengiefni á borð við kólestryamín, kolestípol eða kólesevelam. Sýnt hefur verið fram á að magasýrulyf sem eru að stofni til úr áli taki upp gallsýrur *in vitro* og kunni að minnka magn kólínsýru á sama hátt og gallsýrutengiefni. Ef þörf er á notkun blöndu sem inniheldur eitthvert þessara efna skal taka hana að minnsta kosti fimm klukkustundum fyrir eða eftir kólínsýru.

Ciclosporin breytir lyfjahvörfum kólínsýru með því að hindra upptöku gallsýru í lifur og seytingu gallsýru í lifur og galli, ásamt því að breyta lyfhrifum með hömlun á kólesteróli 7 α -hýdróxýlasi. Forðast skal samhliða lyfjagjöf. Ef talið er nauðsynlegt að gefa ciclosporin ætti að fylgjast náið með magni gallsýru í sermi og þvagi og aðlaga skammt kólínsýru í samræmi við það.

Estrógen, getnaðarvarnir til inntöku og clofibrate (og jafnvel önnur lípíðlækkandi lyf) auka seytingu kólesteróls í lifrinni og stuðla að gallsteinamyndun. Þau geta því spornað gegn áhrifum kólínsýru. Öll lyf sem tengjast gallstasa sem kallaður er fram með lyfjum og ferjuhömlun geta dregið úr áhrifum meðferðar með kólínsýru ef þau eru gefin samtímis. Í slíkum tilvikum skal fylgjast náið með magni kólínsýru í sermi/galli og aðlaga skammtinn samkvæmt því.

Áhrif matar á aðgengi kólínsýru hafa ekki verið rannsökuð. Það er fræðilega mögulegt að lyfjagjöf með mat geti aukið aðgengi kólínsýru og þolanleika. Mælt er með að kólínsýra sé tekin með mat (sjá kafla 4.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun kólínsýru á meðgöngu. Tilkynnt hefur verið um þunganir hjá konum sem taka kólínsýru þar sem eðlileg og heilbrigð börn hafa fæðst.

Takmarkaðar upplýsingar úr dýrarráðgjöf benda ekki til beinna eiturvekana á æxlun (sjá kafla 5.3). Kólínsýru má nota á meðgöngu ef lækinn telur að ávinningurinn fyrir sjúklinginn vegi þyngra en hugsanleg áhætta.

Brjóstagjöf

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um útskilnað kólínsýru/umbrotsefna í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar hjá dýrum sýna að kólínsýra skilst út í mjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er búist við neinum áhrifum á börn sem eru á brjósti vegna þess að kólínsýra dreifist í óverulegum mæli með blóðrás um líkama móðurinnar við ráðlagða meðferðarskammta. Konur sem hafa barn á brjósti mega nota kólínsýru ef lækningurinn telur að ávinningurinn fyrir sjúklinginn vegi þyngra en hugsanleg áhætta.

Frjósemi

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um áhrif kólínsýru á frjósemi. Ekki er búist við neinum áhrifum á frjósemi við meðferðarskammta.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Kólínsýra hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Aukaverkanir hjá sjúklingum (bæði fullorðnum og börnum) sem fá kólínsýru eru almennt séð vægar eða miðlungi alvarlegar. Helstu aukaverkanirnar sem komu fram eru gefnar upp í töflunni hér á eftir. Um var að ræða skammvinnar aukaverkanir sem trufluðu almennt séð ekki meðferðina.

Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Byggt á klínískum rannsóknum eru aukaverkanir hjá sjúklingum sem fá kólínsýru (bæði fullorðnum og börnum) almennt séð vægar eða miðlungi alvarlegar og eru gefnar upp í eftirfarandi töflu. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærum á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Tilkynntar aukaverkanir þar sem tíðnin er óþekkt eru einnig gefnar upp í eftirfarandi töflu.

MedDRA flokkun eftir líffærum	Heiti	Tíðni
<i>Taugakerfi</i>	Vægur úttaugakvilli	Algengar
<i>Meltingarfæri</i>	Niðurgangur	Algengar
	Væg ógleði	Algengar
	Vægt bakflæði	Algengar
	Miðlungi alvarlegur niðurgangur	Algengar
	Bakflæðisvélindabólga	Algengar
<i>Lifur og gall</i>	Gula	Algengar
	Hækkun á transamínösum í sermi	Tíðni ekki þekkt
	Gallsteinar	Tíðni ekki þekkt
<i>Húð og undirhúð</i>	Húðskemmdir	Algengar
	Kláði	Tíðni ekki þekkt
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Slappleiki	Algengar

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir sem tilkynnar hafa verið í ritum eru kláði og hækkun á transamínösum í sermi hjá einu eða tveimur börnum sem meðhöndluð hafa verið með stórum skammti af kólínsýru. Þessar

aukaverkanir hurfu samt sem áður þegar skammturinn var minnkaður. Tilfelli um niðurgang hafa einnig komið upp þegar óhóflegur skammtur hefur verið gefinn af kólínsýru. Tilkynnt hefur verið um gallsteina eftir langvarandi meðhöndlun með kólínsýru.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Tilvik um einkenni vegna ofskömmtnunar (eða óhóflegrar skammtaáætlunar), þ.m.t. ofskömmtnun af slysi hafa verið tilkynnt. Klínísk einkenni takmörkuðust við kláða og niðurgang. Rannsóknaniðurstöður sýndu hækkun á gamma-glútamýltransferasa (GGT), transamínösum og gallsýrupéttni í sermi. Klínísk einkenni gengu til baka þegar lyfjaskammtur var minnkaður og niðurstöður rannsókna færðust í eðlilegt horf.

Ef upp koma tilvik um ofskömmtnun skal fylgjast með sjúklingi og meðhöndla hann samkvæmt einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Galllyf og lifrarlyf, gallsýrulyf, ATC flokkur: A05AA03

Verkunarháttur

Eftir að kólínsýra er gefin minnkar (down-regulation) gallsýrumyndun og mikil minnkun verður á afbrigðilegum gallsýrum, eða þær hverfa nánast að fullu. Samhliða brotthvarfi afbrigðilegra gallsýruumbrotsefna verður undantekningarlaus lækkun á lifrarsímum í sermi og þau ná eðlilegum gildum. Meðhöndlun með kólínsýru til inntöku örvar gallflæði og seytingu, hamlar framleiðslu og uppsöfnun efna sem hafa eituráhrif á lifur, og eru undanfarar gallteppu, og greiðir fyrir fitufrásogi án eituráhrifa við meðferðarskammta.

Lyfhrif

Meðfæddur galli í gallsýrumyndun felur í sér meðfædda galla í aðalensímum sem ábyrg eru fyrir örvun helstu efnahvarfa í nýmyndun kólin- og chenodeoxycholic-sýra. Greint hefur verið frá ýmsum ensímgöllum. Á meðal helstu galla í ensímum eru:

- Sterol 27-hýdroxýlasaskortur (birtist sem CTX)
- AMACR-skortur
- CYP7A1-skortur

Meðhöndlun með útrænni kólínsýru er ætlað að koma í stað lífeðlisfræðilegrar gallsýru þegar meðfæddur galli í gallsýrumyndun er til staðar. Kólínsýra er ein af megingallsýrum mannslíkamans sem nauðsynleg lífeðlisfræðileg starfsemi byggir á. Markmiðið með gjöf staðgengils kólínsýru er að endurheimta helstu virkni þessarar gallsýru sem felst í lípíðaflutningi í formi blandaðra fitukirna, að virkja fitukljúf, fitumeltingu og fitufrásog, frásog fituleysanlegra vítamína og vakningu gallflæðis, sem kemur í veg fyrir gallstasa.

Lyfhrif kólínsýru eru hömlun á nýmyndunarferli eitraðra afurða gallsýru sem myndast að hluta til með lífrænum hætti og eru tilkomnar vegna fyrirstöðu í eðlilegu gallsýruflæði. Kólínsýra minnkar framleiðslu á gallsýru með því að virkja farnesoid X viðtaka sem bælir niður umritun á CYP7A1 kólesteról 7 α -hýdroxýlsa, hraðatakmarkandi ensími gallsýrumyndunar. Við allar gerðir skorts á

gallsýrumyndum sökum ensímagalla í nýmyndunarferlinu leiðir skortur á gallsýrum til gallstasa og óheftrar uppsöfnunar á forefnum eitraðrar gallsýru. Rökin fyrir meðhöndlun með kólínsýru eru bætt gallflæði og fitufrásog og endurheimt á hömlun lífeðlisfræðilegrar nýmyndunar gallsýru ásamt minni framleiðslu á eitruðum forefnum gallsýru.

Verkun og öryggi

Rannsókn CAC-91-10-10, (rannsókn á meingerð lifrarsjúkdóms hjá sjúklingum með meðfæddan galla í gallsýruefnaskiptum) fór fram á árunum 1992 til 2009 til að meta lækningaverkun og öryggi kólínsýru við meðhöndlun á sjúklingum með þekktan meðfæddan galla í gallsýruefnaskiptum. Rannsóknin var opin, eins arma og ekki slembiröðuð. Alls tóku 85 sjúklingar þátt í klínísku rannsókninni. Af þessum 85 sjúklingum voru 52 með kvilla í gallsýrumyndun þar á meðal í eftirfarandi þremur stökum ensímum:

- Sterol 27-hýdroxýlasaskortur (birtist sem CTX; n=5)
- AMACR-skortur (n=1)
- CYP7A1-skortur (n=1)

Alls 79 sjúklingar fengu meðhöndlun með kólínsýru; 49 þeirra þjáðust af galla í aðalensími.

Rannsókn CAC-002-01 (opin, eins seturs og ekki slembiröðuð framhaldsrannsókn á hylkjum með kólínsýru hjá þátttakendum með meðfæddan galla í gallsýrumyndun) var framhald rannsókna CAC-91-10-10 sem hófst 1. janúar 2010. Rannsókninni lauk 31. júlí 2016. Rannsóknin var opin, eins arma og ekki slembiröðuð og innihélt bæði þátttakendur sem höfðu áður fengið kólínsýru í rannsókn CAC-91-10-10 og CAC-001-01, og nýgreinda þátttakendur. Í rannsókninni var metin lækningaverkun og öryggi kólínsýru við meðhöndlun á meðfæddum galla í gallsýruefnaskiptum. Alls tóku 53 sjúklingar þátt í klínísku rannsókninni og fengu að minnsta kosti einn skammt af kólínsýru, 22 (42%) höfðu ekki fengið meðferð áður, þ.e.a.s. fengu fyrsta skammtinn af kólínsýru í rannsókn CAC-002-01. Af þessum 53 sjúklingum sem fengu meðferð var 41 (77%) með kvilla í gallsýrumyndun, þar á meðal var sterol 27-hýdroxýlasaskortur (birtist sem CTX; n=8) og AMACR-skortur (n=1).

Í öllum rannsóknum var gefinn skammtur á bilinu 10 til 45 mg/kg/dag.

Sýnt var fram á verkun á tvo vegu:

- (a) Meðhöndlun með kólínsýru leiðir til bættrar lifrarstarfsemi eins og sýnt var fram á með bættum gildum í lifrarprófunum,
- (b) FAB-MS (Fast Atom Bombardment-Mass Spectrometry) gögn sýndu fram á verkun með því að sýna að meðhöndlun með kólínsýru leiddi til bælingar á afbrigðilegum gallsýrum í þvagi sem upphaflega leiddi til greiningarinnar.

Af öllum sjúklingum sem fengu meðhöndlun í rannsókn CAC-91-10-10 höfðu 49 einn ensímgalla. Í þessu mengi sjúklinga var um fjórðungur yngri eða að hámarki 6 mánaða við greiningu, og um þriðjungur var á milli 7 og 36 mánaða. Að meðaltali voru sjúklingar í þessum undirhópi þriggja ára við upphaf meðferðar, lágmarksaldur var núll ára og hámarksaldur var 14 ára.

Í rannsókn CAC-002-01 var meðalaldur sjúklinga við grunnlínu 9,0 ár, en aldursbilið var frá 0,1 til 35,6 ár. Þessir sjúklingar hafa iðulega aðra sjúkdóma við greiningu, þar á meðal skerðingu í miðtaugakerfinu (CNS), sem ekki yrðu meðhöndlaðir með því að takast á við veilur í gallinu.

Af þeim 49 sjúklingum sem voru með einn ensímgalla, sem voru meðhöndlaðir í rannsókn CAC-91-10-10 og voru með í öryggisgreiningunni, höfðu 42 að minnsta kosti eitt for- og eitt eftirmeðferðarmat fyrir gallsýru í þvagi og lifrarprófanir, hæð og þyngd sem tekin voru með í frumgreiningu á verkun.

Af þeim 52 ofangreindu sjúklingum sem tóku þátt í rannsókn CAC-91-10-10 á hinu 17 ára rannsóknarferli létust sex, þrír sýndu engin merki meðferðar, fjórir hættu í rannsókninni, tíu tóku ekki þátt í eftirfylgni og hjá einum var gagnaleitun árangurslaus.

Af þeim 41 ofangreindum sjúklingi sem tóku þátt í rannsókn CAC-002-01 hættu 13 sjúklingar í rannsókninni: 8 vegna aukaverkana, 1 vegna skorts/taps á verkun, 1 týndist við eftirfylgni og 3 drógu samþykki til baka.

Verkunargreiningin í rannsókn CAC-91-10-10 leiddi í ljós að meðhöndlun með kólínsýru bætti marktækt (þ.e. minnkaði) útskilnað gallsýru í þvagi hjá sjúklingum með galla í stöku ensími. Almennar framfarir hvað varðar afbrigðilega gallsýru í þvagi mátti einnig greina í einstökum gallahópum. Hjá sjúklingum með CTX (N=3) voru gallsýrur í þvagi við grunnlínu eðlilegar hjá 1 sjúklingi og hækkaðar hjá 2 sjúklingum, hækkaðar hjá öllum sjúklingum í verstu greiningu eftir meðferð og eðlilegar hjá öllum sjúklingum í besta mati eftir grunnlínu hjá öllum 3 sjúklingunum. Transamínasar í sermi voru undir eðlilegum efri mörkum (ULN) hjá 1 sjúklingi og hækkaðir (≥ 2 sinnum eðlileg efri mörk) hjá 2 sjúklingum við grunnlínu, hækkaðir hjá 2 sjúklingum í verstu greiningu eftir grunnlínu en voru undir eðlilegum efri mörkum hjá öllum 3 sjúklingunum í bestu greiningu eftir meðferð.

Verkunargreiningin sýndi einnig fram á að meðhöndlun með kólínsýru bætti marktækt gildi ALT og AST fyrir sjúklinga með galla í stökum ensímum. Varðandi frumgreiningu mátti sjá breytingu til batnaðar hvað varðar gildi ALT og AST í einstökum gallahópum.

Í rannsókn CAC-002-01 hjá öllum sjúklingum með galla í stökum ensímum komu engar marktækar breytingar fram á gallsýrum í þvagi og transamínösum í sermi í gildisgreiningu við grunnlínu samanborið við verstu grunnlínu eftir rannsókn. Tölfræðilega marktækar breytingar á gallsýrum í þvagi komu fram í mati við grunnlínu samanborið við bestu grunnlínu eftir rannsókn, með verulegri lækkun á greinilegum, marktækum og smávægilegum frávikum sem og hækkun á eðlilegu rófi. Tölfræðilega marktækar framfarir komu einnig fram í mati við grunnlínu samanborið við besta mat við grunnlínu eftir rannsókn hvað varðar transamínasa í sermi. Sýnt var fram á svipaðar framfarir hvað varðar hæð og þyngd. Meðaltalsgildi gallrauða héldust einnig stöðug í gildisgreiningu við grunnlínu samanborið við verstu grunnlínu eftir rannsókn og voru lækkuð í gildisgreiningu við grunnlínu samanborið við bestu grunnlínu eftir rannsókn.

Í undirhópi sjúklinga með CTX (n=8) komu 3 úr CAC-91-10-10 og voru á meðferð með kólínsýru við upphaf rannsókna. Hinir sjúklingarnir 5 höfðu ekki fengið meðferð áður. Gallsýrur í þvagi voru eðlilegar hjá öllum sjúklingum (100%) við grunnlínu og við versta mat eftir grunnlínu og hjá flestum sjúklingum (88%) við besta mat eftir grunnlínu, einn sjúklingur (12%) var með smávægilega hækkun á gallsýrum í þvagi við besta mat eftir grunnlínu. Transamínasar í sermi voru undir eðlilegum efri mörkum hjá flestum sjúklingum (71-100%) við grunnlínu og hjá flestum sjúklingum (86%) við versta mat eftir grunnlínu og hjá öllum sjúklingum (100%) við besta mat eftir grunnlínu.

Börn

Klíníská reynslan er frá sjúklingahópi með kvilla við gallsýrumyndun og nær einkum yfir ungbörn frá eins mánaða aldri, börn og unglunga.

Aðrar upplýsingar

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er og af siðfræðilegum ástæðum hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Dreifing og lyfjafræðileg áhrif gallsýra á borð við kólínsýru eru að mestu leyti takmörkuð við garna- og lifrarhringrásina, sem nær yfir görnina, portæðina, lifrina og gallrásina.

Kólínsýra sem er gefin til inntöku frásogast með hlutlausu fráflæði eftir öllum meltingarveginum. Þegar útræna kólínsýran hefur frásogast blandast hún gallsýrum líkamans og fer í gegnum margar

hringrásir í garna- og lifrarhringrásinni. Kólínsýra fer til lifrarinnar í portblóðinu þar sem hún tengist hóflega við albúmin. Í lifrinni er kólínsýra dregin úr portblóðinu með ýmsum verkunarháttum, þar á meðal hlutlausu flæði og ferjum. Innan lifrarinnar er kólínsýra amíderuð í tegundabundnum hlutföllum, með glýsini og/eða tárini, í vatnssæknara, samtengt form. Blönduð kólínsýra skilst (seytist) út í gallið og fer inn í smáþarmana þar sem hún, ásamt öðrum þáttum gallsins, framkvæmir helstu meltingarverkun sína. Blönduð kólínsýra frásogast í dausgörn í gegnum ferjur, fer aftur í lifrina og fer inn í aðra garna- og lifrarhringrás.

Samtengd kólínsýra sem frásogast ekki í dausgörninni fer inn í fjarlægari smáþarmana þar sem hún kann að verða fyrir bakteríuefnaskiptum, að mestu leyti aftengingu (deconjugation) og 7-dehýdroxýleringu. Aftengd kólínsýra og deoxýkólínsýra, afrakstur 7-dehýdroxýleringar, frásogast með hlutlausu flæði inn í smáþarmana og er flutt aftur í lifrina í portblóði, þar sem endurböndun á sér stað. Á þennan hátt er meirihluti gallsýrunnar varðveittur og fer í marga hringi á meðan matast er. Kólínsýra sem frásogast ekki skilst út í saur, annaðhvort óbreytt eða eftir dehýdroxýleringu með bakteríuefnaskiptum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar formlegar forklínískar rannsóknir hafa verið framkvæmdar, en birtar vísindagreinar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðæfni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Takmarkaður fjöldi rannsókna hefur sýnt fram á að dýr þoli vel kólínsýru til inntöku í allt að 26 vikur, þar sem skammtastærð er umtalsvert stærri en meðferðarskammturinn, án nokkurra dauðsfalla, engin áhrif eru á líkamspýngd eða neyslu á mat og engar vísbendingar eru um marktækar stórsæjar eða smásæjar niðurstöður í lifrinni. Í rannsóknum með endurteknum skömmtum hafa áhrif kólínsýru, sem oft hafa verið tilkynnt, falið í sér skerta líkamspýngd, niðurgang og lifrarskemmdir með hækkuðum transamínósum sem eru þó talin tengjast lyfjafræðilegum áhrifum gallsýruefnaskipta. Greint hefur verið frá aukinni lifrarþýngd og gallsteinum í rannsóknum með endurteknum skömmtum þar sem kólínsýra var gefin með kólesteróli.

Vægan hækkaðan blóðþrýsting mátti sjá í rottum eftir gjöf með kólínsýru í 30 daga við um það bil fjórfaldan meðferðarskammt þar sem aukin æðaprengjandi viðbrögð voru við noradrenalíni, ásamt minnkuðu aldósteróni og aukningu í corticosterone, en ekki komu fram klínísk merki um aukaverkanir.

Kólínsýra er ekki stökkbreytandi. Við gjöf kólínsýru samhliða þekktum krabbameinsvaldandi efnum hefur samt sem áður verið sýnt fram á aukna æxlismyndun í samanburði við hið þekkt krabbameinsvaldandi efni eitt og sér. Slíkt hefur leitt til þess að kólínsýra hefur verið skilgreind sem æxlisörvandi sem rakið er til ofæxlunar þekju í ristli í viðurvist aukagallsýru.

Gjöf á einum skammti af kólínsýru í bláæð í lambfulla á, rétt fyrir burð, sýndi fram á altæka útsetningu kólínsýru í fóstroinu án nokkurra áhrifa á móðurina eða fóstrið fyrir utan meiri líkur á snemmbúnum burði. Mikilvægi dýragagna hvað varðar meðferðaröryggi kólínsýru er óþekkt vegna þess að mikill breytileiki á milli dýra er þekktur í samvægi gallsýru. Gallsýrualkóhól og gallsýrur sýna ótrúlegan fjölbreytileika í formgerð á milli dýrategunda.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Kísilrunninn örkristallaður sellulósi

Magnesíumsterat

50 mg hylkisskel
Gelatin
Títandíoxíð (E171)
Rautt járnóxíð (E172)

Prentblek
Shellac (E904)
Própýlenglýkól (E1520)
Sterk ammóníakslausn (E527)
Kalíumhýdroxíð (E525)
Svart járnóxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.
Eftir að glasið er opnað skal nota lyfið innan 3 mánaða.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvít 185 ml HDPE glas með innsigli og 38 mm hvítu barnaöryggisloki sem samanstendur af HDPE skrúfuloki og innsigli (pappi, vax og álfilma).
Pakkingastærð: 90 hylki.

6.6 Sérstakar varúðarreglur við förgun

Ef lyfið er notað handa börnum

Hylkið má opna varlega og blanda innihaldi þess við mat fyrir ungbörn og börn sem geta ekki gleypst hylki. Fyrir ungbörn er hægt að blanda innihaldinu út í þurrmjólk, brjóstamjólk eða ávaxtamauk og fyrir ungbörn og börn undir 6 ára aldri má blanda innihaldi hylkisins út í mjúkan mat á borð við stappaðar kartöflur eða eplamauk. Gefa skal blönduna strax eftir lögun. Blöndun á innihaldi hylkisins við mat er ætlað að dylja ógeðfellt bragð sem stafar af opnun hylkisins, en ekki liggja fyrir upplýsingar um samrýmanleika eða bragðgæði. Innihald hylkisins er smákornótt í mjólkinni eða matnum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/895/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS

Nóvember 20, 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

<{DD mánuður ÁÁÁÁ}.>

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Kolbam 250 mg hörð hylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 250 mg af kólínsýru.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

250 mg hylki: Hylki, að stærð um 10, hvít að lit (lok og bolur) (svört áletrun „ASK002“ á loki og „250 mg“ á bol). Hylkin innihalda hvítt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Kolbam er ætlað til meðhöndlunar á meðfæddum galla í gallsýrumyndun af völdum sterol 27-hýdroxýlasaskorts (birtist sem cerebrotendinous xanthomatosis, CTX), 2- (eða α -) methylacyl-CoA rasemasa-skorts (AMACR) eða kólesteról 7 α -hýdroxýlasaskorts (CYP7A1) hjá ungbörnum, börnum og unglingum á aldrinum 1 mánaðar til 18 ára og hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar, þar með taldir barnalæknar, með reynslu af meðhöndlun þessara tiltektu galla skulu hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur fyrir kólínsýru við meðhöndlun á meðfæddum galla í gallsýrumyndun er 10 til 15 mg/kg á dag, annaðhvort í einum skammti eða í skiptum skömmtum, bæði fyrir fullorðna og börn. Skammtinn þarf svo að aðlaga fyrir hvern og einn sjúkling, en ætti ekki að fara yfir 15 mg/kg að hámarki á dag.

Ef margfeldi útreiknaða skammtsins er ekki 50 skal velja næsta skammt undir hámarksskammtinum 15 mg/kg/dag, með því skilyrði að slíkt nægi til að bæla gallsýru í þvagi. Ef svo er ekki, er næsti hærri skammtur valinn.

Eftirlit skal vera með sjúklingum á þriggja mánaða fresti fyrsta árið sem meðhöndlun fer fram, á sex mánaða fresti næstu þrjú ár og árlega upp frá því. Ef viðvarandi skortur er á svörun við staklyfsmeðferð með kólínsýru skal íhuga aðra meðferðarkosti, sjá kafla 4.4.

Við upphaf meðhöndlunar og aðlögun skammtastærðar skal fylgjast gaumgæfilega með gallsýrumagn í sermi með hentugri greiningartækni. Velja skal minnsta kólínsýruskammtinn sem dregur úr gallsýruumbrotsefnum þannig að þau séu eins nálægt núlli og hægt er.

Fylgjast skal náið með sjúklingum sem áður hafa verið meðhöndlaðir með öðrum formum gallsýru eða öðrum kólínsýrum á sama hátt við upphaf meðhöndlunar með Kolbam. Aðlaga skal skammtastærð samkvæmt ofangreindu.

Fylgjast þarf einnig með lifrargildum. Samtímis hækkun á gamma-glútamýltransferasa (GGT), alanín-aminótransferasa (ALT) og/eða gallsýrustigi í sermi yfir eðlileg mörk getur verið einkenni ofskammts. Tímabundin hækkun á transamínösum við upphaf meðhöndlunar með kólínsýru hefur komið fram og gefur ekki til kynna þörf á að minnka skammt ef GGT hefur ekki hækkað og ef gallsýrumagn í sermi lækkar eða er innan eðlilegra marka.

Eftir upphaf meðhöndlunar skal kanna gallsýrumagn í sermi og þvagi (með hentugri greiningartækni) og lifrargildi að minnsta kosti einu sinni á ári og endurskoða skal skammtinn til samræmis. Framkvæma skal frekari eða tíðari rannsóknir til að fylgjast með meðhöndlun hjá sjúklingi á hraðvaxtastigi, ef hann er með annan sjúkdóm eða á meðgöngu (sjá kafla 4.6).

Sérstakir hópar

Ættgeng þriglýseríðhækkun í blóði

Upptaka kólínsýru í þörmum getur verið takmörkuð hjá sjúklingum sem nýlega hafa verið greindir með eða hafa fjölskyldusögu um þriglýseríðhækkun í blóði. Ákvarða þarf og aðlaga kólínsýruskammtinn fyrir sjúklinga með ættgenga þriglýseríðhækkun í blóði eins og nauðsynlegt þykir, hærri skammtur kann að vera nauðsynlegur til að bæla gallsýru í þvagi (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun kólínsýru hjá börnum yngri en eins mánaða. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir (≥65 ára)

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun kólínsýru hjá öldruðum sjúklingum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Skert nýrnastarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir vegna sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Hafa skal samt sem áður náið eftirlit með slíkum sjúklingum og aðlaga kólínsýruskammt að hverjum og einum.

Skert lifrastarfsemi

Hjá meirihluta sjúklinga með meðfæddan galla í umbroti gallsýru sem sýndu skerta lifrastarfsemi, á einhverju stigi við greiningu, batnaði skerta lifrastarfsemin eða lagaðist með meðferð. Aðlaga skal kólínsýruskammtinn að hverjum og einum sjúklingi.

Engar upplýsingar varðandi meðferð með kólínsýru liggja fyrir varðandi sjúklinga með meðfæddan galla í umbroti gallsýru þar sem skert lifrastarfsemi er ótengd aðalsjúkdómi þeirra. Þar sem skortur er á klínískri reynslu hjá slíkum sjúklingum er ekki hægt að veita neinar ráðleggingar varðandi skammtaaðlögun. Fylgjast skal náið með sjúklingum með skerta lifrastarfsemi, sem er ótengd aðalsjúkdómi þeirra, og meðhöndlaðir eru með kólínsýru.

Lyfjagjöf

Mælt er með því að taka kólínsýru inn með mat (sjá kafla 4.5) um það bil á sama tíma á hverjum degi, að morgni og/eða á kvöldin. Gleypa skal hylkin heil með vatni.

Fyrir ungbörn og börn sem eiga erfitt með að gleypa hylki er hægt að opna hylkin og bæta innihaldinu út í þurrmjólk eða ávaxtasafa. Sjá nánari upplýsingar í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða notkun með fenóbarbítali (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Stöðva skal meðhöndlun með kólínsýru ef afbrigðileg starfsemi lifrarfrumna, sem mæld er með próþrombíntíma, lagast ekki innan 3 mánaða frá upphafi kólínsýrumeðferðar. Fylgjast skal með samhliða lækun á heildarþéttni gallsýru í þvagi.

Stöðva skal meðhöndlun fyrr ef skýr einkenni um alvarlega lifrabilun greinast.

Ættgeng þriglýseríðhækkun í blóði

Uptaka kólínsýru í þörmum getur verið takmörkuð hjá sjúklingum sem nýlega hafa verið greindir með eða hafa fjölskyldusögu um þriglýseríðhækkun í blóði. Aðlaga þarf kólínsýruskammt fyrir sjúklinga með ættgenga þriglýseríðhækkun í blóði eins og nauðsynlegt þykir (sjá kafla 4.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum kólínsýru með öðrum lyfjum eða mat.

Sýnt hefur verið fram á að fenóbarbítal auki víðfeðmi og umsetningu kólínsýru og hefur því andstæð áhrif á hlutverk kólínsýru í sjúklingum. Því má ekki nota fenóbarbítal hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með kólínsýru (sjá kafla 4.3).

Milliverkanir annarra lyfja við kólínsýru tengjast einkum lyfjum sem hafa getu til að trufla garna- og lifrarhringrás gallsýra, t.d. tengiefni á borð við kólestryramín, kolestípol eða kólesevelam. Sýnt hefur verið fram á að magasýrulyf sem eru að stofni til úr áli taki upp gallsýrur *in vitro* og kunni að minnka magn kólínsýru á sama hátt og gallsýrutengiefni. Ef þörf er á notkun blöndu sem inniheldur eitthvert þessara efna skal taka hana að minnsta kosti fimm klukkustundum fyrir eða eftir kólínsýru.

Ciclosporin breytir lyfjahvörfum kólínsýru með því að hindra upptöku gallsýru í lifur og seytingu gallsýru í lifur og galli, ásamt því að breyta lyfhrifum með hömlun á kólesteróli 7 α -hýdróxýlasi. Forðast skal samhliða lyfjagjöf. Ef talið er nauðsynlegt að gefa ciclosporin ætti að fylgjast náið með magni gallsýru í sermi og þvagi og aðlaga skammt kólínsýru í samræmi við það.

Estrógen, getnaðarvarnir til inntöku og clofibrate (og jafnvel önnur lípíðlækkandi lyf) auka seytingu kólesteróls í lifrinni og stuðla að gallsteinamyndun. Þau geta því spornað gegn áhrifum kólínsýru. Öll lyf sem tengjast gallstasa sem kallaður er fram með lyfjum og ferjuhömlun geta dregið úr áhrifum meðferðar með kólínsýru ef þau eru gefin samtímis. Í slíkum tilvikum skal fylgjast náið með magni kólínsýru í sermi/galli og aðlaga skammtinn samkvæmt því.

Áhrif matar á aðgengi kólínsýru hafa ekki verið rannsökuð. Það er fræðilega mögulegt að lyfjagjöf með mat geti aukið aðgengi kólínsýru og þolanleika. Mælt er með að kólínsýra sé tekin með mat (sjá kafla 4.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun kólínsýru á meðgöngu. Tilkynnt hefur verið um þunganir hjá konum sem taka kólínsýru þar sem eðlileg og heilbrigð börn hafa fæðst.

Takmarkaðar upplýsingar úr dýrarannsknum benda ekki til beinna eiturvekana á æxlun (sjá kafla 5.3). Kólínsýru má nota á meðgöngu ef lækinn telur að ávinningurinn fyrir sjúklinginn vegi þyngra en hugsanleg áhætta.

Brjóstagjöf

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um útskilnað kólínsýru/umbrotsefna í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar hjá dýrum sýna að kólínsýra skilst út í mjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er búist við neinum áhrifum á börn sem eru á brjósti vegna þess að kólínsýra dreifist í óverulegum mæli með blóðrás um líkama móðurinnar við ráðlagða meðferðarskammta. Konur sem hafa barn á brjósti mega nota kólínsýru ef lækinn telur að ávinningurinn fyrir sjúklinginn vegi þyngra en hugsanleg áhætta.

Frjósemi

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um áhrif kólínsýru á frjósemi. Ekki er búist við neinum áhrifum á frjósemi við meðferðarskammta.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Kólínsýra hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Aukaverkanir hjá sjúklingum (bæði fullorðnum og börnum) sem fá kólínsýru eru almennt séð vægar eða miðlungi alvarlegar. Helstu aukaverkanirnar sem komu fram eru gefnar upp í töflunni hér á eftir. Um var að ræða skammvinnar aukaverkanir sem trufluðu almennt séð ekki meðferðina.

Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Byggt á klínískum rannsóknum eru aukaverkanir hjá sjúklingum sem fá kólínsýru (bæði fullorðnum og börnum) almennt séð vægar eða miðlungi alvarlegar og eru gefnar upp í eftirfarandi töflu. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærum á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Tilkynntar aukaverkanir þar sem tíðnin er óþekkt eru einnig gefnar upp í eftirfarandi töflu.

MedDRA flokkun eftir líffærum	Heiti	Tíðni
<i>Taugakerfi</i>	Vægur úttaugakvilli	Algengar
<i>Meltingarfæri</i>	Niðurgangur	Algengar
	Væg ógleði	Algengar
	Vægt bakflæði	Algengar
	Miðlungi alvarlegur niðurgangur	Algengar
	Bakflæðisvélindabólga	Algengar
<i>Lifur og gall</i>	Gula	Algengar
	Hækkun á transamínösum í sermi	Tíðni ekki þekkt
	Gallsteinar	Tíðni ekki þekkt
<i>Húð og undirhúð</i>	Húðskemmdir	Algengar
	Kláði	Tíðni ekki þekkt
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Slappleiki	Algengar

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Aukaverkanir sem tilkynnar hafa verið í ritum eru kláði og hækkun á transamínösum í sermi hjá einu eða tveimur börnum sem meðhöndluð hafa verið með stórum skammti af kólínsýru. Þessar

aukaverkanir hurfu samt sem áður þegar skammturinn var minnkaður. Tilfelli um niðurgang hafa einnig komið upp þegar óhóflegur skammtur hefur verið gefinn af kólínsýru. Tilkynnt hefur verið um gallsteina eftir langvarandi meðhöndlun með kólínsýru.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Tilvik um einkenni vegna ofskömmtnunar (eða óhóflegrar skammtaáætlunar), þ.m.t. ofskömmtnun af slysi hafa verið tilkynnt. Klínísk einkenni takmörkuðust við kláða og niðurgang. Rannsóknaniðurstöður sýndu hækkun á gamma-glútamýltransferasa (GGT), transamínösum og gallsýrupéttni í sermi. Klínísk einkenni gengu til baka þegar lyfjaskammtur var minnkaður og niðurstöður rannsókna færðust í eðlilegt horf.

Ef upp koma tilvik um ofskömmtnun skal fylgjast með sjúklingi og meðhöndla hann samkvæmt einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Galllyf og lifrarlyf, gallsýrulyf, ATC flokkur: A05AA03

Verkunarháttur

Eftir að kólínsýra er gefin minnkar (down-regulation) gallsýrumyndun og mikil minnkun verður á afbrigðilegum gallsýrum, eða þær hverfa nánast að fullu. Samhliða brotthvarfi afbrigðilegra gallsýruumbrotsefna verður undantekningarlaus lækkun á lifrarsímum í sermi og þau ná eðlilegum gildum. Meðhöndlun með kólínsýru til inntöku örvar gallflæði og seytingu, hamlar framleiðslu og uppsöfnun efna sem hafa eituráhrif á lifur, og eru undanfarar gallteppu, og greiðir fyrir fitufrásogi án eituráhrifa við meðferðarskammta.

Lyfhrif

Meðfæddur galli í gallsýrumyndun felur í sér meðfædda galla í aðalensímum sem ábyrg eru fyrir örvun helstu efnahvarfa í nýmyndun kólin- og chenodeoxycholic-sýra. Greint hefur verið frá ýmsum ensímgöllum. Á meðal helstu galla í ensímum eru:

- Sterol 27-hýdroxýlasaskortur (birtist sem CTX)
- AMACR-skortur
- CYP7A1-skortur

Meðhöndlun með útrænni kólínsýru er ætlað að koma í stað lífeðlisfræðilegrar gallsýru þegar meðfæddur galli í gallsýrumyndun er til staðar. Kólínsýra er ein af megingallsýrum mannslíkamans sem nauðsynleg lífeðlisfræðileg starfsemi byggir á. Markmiðið með gjöf staðgengils kólínsýru er að endurheimta helstu virkni þessarar gallsýru sem felst í lípíðaflutningi í formi blandaðra fitukirna, að virkja fitukljúf, fitumeltingu og fitufrásog, frásog fituleysanlegra vítamína og vakningu gallflæðis, sem kemur í veg fyrir gallstasa.

Lyfhrif kólínsýru eru hömlun á nýmyndunarferli eitraðra afurða gallsýru sem myndast að hluta til með lífrænum hætti og eru tilkomnar vegna fyrirstöðu í eðlilegu gallsýruflæði. Kólínsýra minnkar framleiðslu á gallsýru með því að virkja farnesoid X viðtaka sem bælir niður umritun á CYP7A1 kólesteról 7 α -hýdroxýlsa, hraðatakmarkandi ensími gallsýrumyndunar. Við allar gerðir skorts á

gallsýrumyndum sökum ensímagalla í nýmyndunarferlinu leiðir skortur á gallsýrum til gallstasa og óheftrar uppsöfnunar á forefnum eitraðrar gallsýru. Rökin fyrir meðhöndlun með kólínsýru eru bætt gallflæði og fitufrásog og endurheimt á hömlun lífeðlisfræðilegrar nýmyndunar gallsýru ásamt minni framleiðslu á eitruðum forefnum gallsýru.

Verkun og öryggi

Rannsókn CAC-91-10-10, (rannsókn á meingerð lifrarsjúkdóms hjá sjúklingum með meðfæddan galla í gallsýruefnaskiptum) fór fram á árunum 1992 til 2009 til að meta lækningaverkun og öryggi kólínsýru við meðhöndlun á sjúklingum með þekktan meðfæddan galla í gallsýruefnaskiptum. Rannsóknin var opin, eins arma og ekki slembiröðuð. Alls tóku 85 sjúklingar þátt í klínísku rannsókninni. Af þessum 85 sjúklingum voru 52 með kvilla í gallsýrumyndun þar á meðal í eftirfarandi þremur stökum ensímum:

- Sterol 27-hýdroxýlasaskortur (birtist sem CTX; n=5)
- AMACR-skortur (n=1)
- CYP7A1-skortur (n=1)

Alls 79 sjúklingar fengu meðhöndlun með kólínsýru; 49 þeirra þjáðust af galla í aðalensími.

Rannsókn CAC-002-01 (opin, eins seturs og ekki slembiröðuð framhaldsrannsókn á hylkjum með kólínsýru hjá þátttakendum með meðfæddan galla í gallsýrumyndun) var framhald rannsókna CAC-91-10-10 sem hófst 1. janúar 2010. Rannsókninni lauk 31. júlí 2016. Rannsóknin var opin, eins arma og ekki slembiröðuð og innihélt bæfa þátttakendur sem höfðu áður fengið kólínsýru í rannsókn CAC-91-10-10 og CAC-001-01, og nýgreinda þátttakendur. Í rannsókninni var metin lækningaverkun og öryggi kólínsýru við meðhöndlun á meðfæddum galla í gallsýruefnaskiptum. Alls tóku 53 sjúklingar þátt í klínísku rannsókninni og fengu að minnsta kosti einn skammt af kólínsýru, 22 (42%) höfðu ekki fengið meðferð áður, þ.e.a.s. fengu fyrsta skammtinn af kólínsýru í rannsókn CAC-002-01. Af þessum 53 sjúklingum sem fengu meðferð var 41 (77%) með kvilla í gallsýrumyndun, þar á meðal var sterol 27-hýdroxýlasaskortur (birtist sem CTX; n=8) og AMACR-skortur (n=1).

Í öllum rannsóknum var gefinn skammtur á bilinu 10 til 45 mg/kg/dag.

Sýnt var fram á verkun á tvo vegu:

- (a) Meðhöndlun með kólínsýru leiðir til bættrar lifrarstarfsemi eins og sýnt var fram á með bættum gildum í lifrarprófunum,
- (b) FAB-MS (Fast Atom Bombardment-Mass Spectrometry) gögn sýndu fram á verkun með því að sýna að meðhöndlun með kólínsýru leiddi til bælingar á afbrigðilegum gallsýrum í þvagi sem upphaflega leiddi til greiningarinnar.

Af öllum sjúklingum sem fengu meðhöndlun í rannsókn CAC-91-10-10 höfðu 49 einn ensímgalla. Í þessu mengi sjúklinga var um fjórðungur yngri eða að hámarki 6 mánaða við greiningu, og um þriðjungur var á milli 7 og 36 mánaða. Að meðaltali voru sjúklingar í þessum undirhópi þriggja ára við upphaf meðferðar, lágmarksaldur var núll ára og hámarksaldur var 14 ára.

Í rannsókn CAC-002-01 var meðalaldur sjúklinga við grunnlínu 9,0 ár, en aldursbilið var frá 0,1 til 35,6 ár. Þessir sjúklingar hafa iðulega aðra sjúkdóma við greiningu, þar á meðal skerðingu í miðtaugakerfinu (CNS), sem ekki yrðu meðhöndlaðir með því að takast á við veilur í gallinu.

Af þeim 49 sjúklingum sem voru með einn ensímgalla, sem voru meðhöndlaðir í rannsókn CAC-91-10-10 og voru með í öryggisgreiningunni, höfðu 42 að minnsta kosti eitt for- og eitt eftirmeðferðarmat fyrir gallsýru í þvagi og lifrarprófanir, hæð og þyngd sem tekin voru með í frumgreiningu á verkun.

Af þeim ofangreindu 52 sjúklingum sem tóku þátt í rannsókn CAC-91-10-10 á hinu 17 ára rannsóknarferli létust sex þeirra, þrír sýndu engin merki meðferðar, fjórir hættu í rannsókninni, tíu tóku ekki þátt í eftirfylgni og hjá einum var gagnaleitun árangurslaus.

Af þeim 41 ofangreindum sjúklingi sem tóku þátt í rannsókn CAC-002-01 hættu 13 sjúklingar í rannsókninni: 8 vegna aukaverkana, 1 vegna skorts/taps á verkun, 1 týndist við eftirfylgni og 3 drógu samþykki til baka.

Verkunargreiningin í rannsókn CAC-91-10-10 leiddi í ljós að meðhöndlun með kólínsýru bætti marktækt (þ.e. minnkaði) útskilnað gallsýru í þvagi hjá sjúklingum með galla í stöku ensími. Almennar framfarir hvað varðar afbrigðilega gallsýru í þvagi mátti einnig greina í einstökum gallahópum. Hjá sjúklingum með CTX (N=3) voru gallsýrur í þvagi við grunnlínu eðlilegar hjá 1 sjúklingi og hækkaðar hjá 2 sjúklingum, hækkaðar hjá öllum sjúklingum í verstu greiningu eftir meðferð og eðlilegar hjá öllum sjúklingum í besta mati eftir grunnlínu hjá öllum 3 sjúklingunum. Transamínasar í sermi voru undir eðlilegum efri mörkum (ULN) hjá 1 sjúklingi og hækkaðir (≥ 2 sinnum eðlileg efri mörk) hjá 2 sjúklingum við grunnlínu, hækkaðir hjá 2 sjúklingum í verstu greiningu eftir grunnlínu en voru undir eðlilegum efri mörkum hjá öllum 3 sjúklingunum í bestu greiningu eftir meðferð.

Verkunargreiningin sýndi einnig fram á að meðhöndlun með kólínsýru bætti marktækt gildi ALT og AST fyrir sjúklinga með galla í stökum ensímum. Varðandi frumgreiningu mátti sjá breytingu til batnaðar hvað varðar gildi ALT og AST í einstökum gallahópum.

Í rannsókn CAC-002-01 hjá öllum sjúklingum með galla í stökum ensímum komu engar marktækar breytingar fram á gallsýrum í þvagi og transamínösum í sermi í gildisgreiningu við grunnlínu samanborið við verstu grunnlínu eftir rannsókn. Tölfræðilega marktækar breytingar á gallsýrum í þvagi komu fram í mati við grunnlínu samanborið við bestu grunnlínu eftir rannsókn, með verulegri lækkun á greinilegum, marktækum og smávægilegum frávikum sem og hækkun á eðlilegu rófi. Tölfræðilega marktækar framfarir komu einnig fram í mati við grunnlínu samanborið við besta mat við grunnlínu eftir rannsókn hvað varðar transamínasa í sermi. Sýnt var fram á svipaðar framfarir hvað varðar hæð og þyngd. Meðaltalsgildi gallrauða héldust einnig stöðug í gildisgreiningu við grunnlínu samanborið við verstu grunnlínu eftir rannsókn og voru lækkuð í gildisgreiningu við grunnlínu samanborið við bestu grunnlínu eftir rannsókn.

Í undirhópi sjúklinga með CTX (n=8) komu 3 úr CAC-91-10-10 og voru á meðferð með kólínsýru við upphaf rannsókna. Hinir sjúklingarnir 5 höfðu ekki fengið meðferð áður. Gallsýrur í þvagi voru eðlilegar hjá öllum sjúklingum (100%) við grunnlínu og við versta mat eftir grunnlínu og hjá flestum sjúklingum (88%) við besta mat eftir grunnlínu, einn sjúklingur (12%) var með smávægilega hækkun á gallsýrum í þvagi við besta mat eftir grunnlínu. Transamínasar í sermi voru undir eðlilegum efri mörkum hjá flestum sjúklingum (71-100%) við grunnlínu og hjá flestum sjúklingum (86%) við versta mat eftir grunnlínu og hjá öllum sjúklingum (100%) við besta mat eftir grunnlínu.

Börn

Klíníská reynslan er frá sjúklingahópi með kvilla við gallsýrumyndun og nær einkum yfir ungbörn frá eins mánaða aldri, börn og unglínga.

Aðrar upplýsingar

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er og af siðfræðilegum ástæðum hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Dreifing og lyfjafræðileg áhrif gallsýra á borð við kólínsýru eru að mestu leyti takmörkuð við garna- og lifrarhringrásina, sem nær yfir görnina, portæðina, lifrina og gallrásina.

Kólínsýra sem er gefin til inntöku frásogast með hlutlausu fráflæði eftir öllum meltingarveginum. Þegar útræna kólínsýran hefur frásogast blandast hún gallsýrum líkamans og fer í gegnum margar

hringrásir í garna- og lifrarhringrásinni. Kólínsýra fer til lifrarinnar í portblóðinu þar sem hún tengist hóflega við albúmin. Í lifrinni er kólínsýra dregin úr portblóðinu með ýmsum verkunarháttum, þar á meðal hlutlausu flæði og ferjum. Innan lifrarinnar er kólínsýra amíderuð í tegundabundnum hlutföllum, með glýsini og/eða tárini, í vatnssæknara, samtengt form. Blönduð kólínsýra skilst (seytist) út í gallið og fer inn í smáþarmana þar sem hún, ásamt öðrum þáttum gallsins, framkvæmir helstu meltingarverkun sína. Blönduð kólínsýra frásogast í dausgörn í gegnum ferjur, fer aftur í lifrina og fer inn í aðra garna- og lifrarhringrás.

Samtengd kólínsýra sem frásogast ekki í dausgörninni fer inn í fjarlægari smáþarmana þar sem hún kann að verða fyrir bakteríuefnaskiptum, að mestu leyti aftengingu (deconjugation) og 7-dehýdroxýleringu. Aftengd kólínsýra og deoxýkólínsýra, afrakstur 7-dehýdroxýleringar, frásogast með hlutlausu flæði inn í smáþarmana og er flutt aftur í lifrina í portblóði, þar sem endurböndun á sér stað. Á þennan hátt er meirihluti gallsýrunnar varðveittur og fer í marga hringi á meðan matast er. Kólínsýra sem frásogast ekki skilst út í saur, annaðhvort óbreytt eða eftir dehýdroxýleringu með bakteríuefnaskiptum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar formlegar forklínískar rannsóknir hafa verið framkvæmdar, en birtar vísindagreinar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðæfni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Takmarkaður fjöldi rannsókna hefur sýnt fram á að dýr þoli vel kólínsýru til inntöku í allt að 26 vikur, þar sem skammtastærð er umtalsvert stærri en meðferðarskammturinn, án nokkurra dauðsfalla, engin áhrif eru á líkamspýngd eða neyslu á mat og engar vísbendingar eru um marktækar stórsæjar eða smásæjar niðurstöður í lifrinni. Í rannsóknum með endurteknum skömmtum hafa áhrif kólínsýru, sem oft hafa verið tilkynnt, falið í sér skerta líkamspýngd, niðurgang og lifrarskemmdir með hækkuðum transamínósum sem eru þó talin tengjast lyfjafræðilegum áhrifum gallsýruefnaskipta. Greint hefur verið frá aukinni lifrarþýngd og gallsteinum í rannsóknum með endurteknum skömmtum þar sem kólínsýra var gefin með kólesteróli.

Vægan hækkaðan blóðþrýsting mátti sjá í rottum eftir gjöf með kólínsýru í 30 daga við um það bil fjórfaldan meðferðarskammt þar sem aukin æðaprengjandi viðbrögð voru við noradrenalíni, ásamt minnkuðu aldósteróni og aukningu í corticosterone, en ekki komu fram klínísk merki um aukaverkanir.

Kólínsýra er ekki stökkbreytandi. Við gjöf kólínsýru samhliða þekktum krabbameinsvaldandi efnum hefur samt sem áður verið sýnt fram á aukna æxlismyndun í samanburði við hið þekkt krabbameinsvaldandi efni eitt og sér. Slíkt hefur leitt til þess að kólínsýra hefur verið skilgreind sem æxlisörvandi sem rakið er til ofæxlunar þekju í ristli í viðurvist aukagallsýru.

Gjöf á einum skammti af kólínsýru í bláæð í lambfulla á, rétt fyrir burð, sýndi fram á altæka útsetningu kólínsýru í fóstroinu án nokkurra áhrifa á móðurina eða fóstrið fyrir utan meiri líkur á snemmbúnum burði. Mikilvægi dýragagna hvað varðar meðferðaröryggi kólínsýru er óþekkt vegna þess að mikill breytileiki á milli dýra er þekktur í samvægi gallsýru. Gallsýrualkóhól og gallsýrur sýna ótrúlegan fjölbreytileika í formgerð á milli dýrategunda.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Kísilrunninn örkristallaður sellulósi

Magnesíumsterat

250 mg hylkisskel

Gelatín

Títandíoxíð (E171)

Prentblek

Shellac (E904)

Própýlenglýkól (E1520)

Sterk ammóníakslausn (E527)

Kalíumhýdroxíð (E525)

Svart járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Eftir að glasið er opnað skal nota lyfið innan 3 mánaða.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvít 185 ml HDPE glas með innsigli og 38 mm hvítu barnaöryggisloki sem samanstendur af HDPE skrúfuloki og innsigli (pappi, vax og álfilma).

Pakkningastærð: 90 hylki.

6.6 Sérstakar varúðarreglur við förgun

Ef lyfið er notað handa börnum

Hylkið má opna varlega og blanda innihaldi þess við mat fyrir ungbörn og börn sem geta ekki gleypst hylki. Fyrir ungbörn er hægt að blanda innihaldinu út í þurrmjólk, brjóstamjólk eða ávaxtamauk og fyrir ungbörn og börn undir 6 ára aldri má blanda innihaldi hylkisins út í mjúkan mat á borð við stappaðar kartöflur eða eplamauk. Gefa skal blönduna strax eftir lögun. Blöndun á innihaldi hylkisins við mat er ætlað að dylja ógeðfellt bragð sem stafar af opnun hylkisins, en ekki liggja fyrir upplýsingar um samrýmanleika eða bragðgæði. Innihald hylkisins er smákornótt í mjólkinni eða matnum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/895/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS

Nóvember 20, 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

<{DD mánuður ÁÁÁÁ}.>

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Frakklandi

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan sex mánaða frá útgáfu markaðsleyfis. Eftir það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Fyrir markaðssetningu í hverju aðildarríki skal markaðsleyfishafi fá fræðsluefni samþykkt hjá þar til bærri yfirvaldi í hverju landi fyrir sig. Markaðsleyfishafi skal tryggja að við markaðssetningu fái allir læknar sem munu ávísa lyfinu upplýsingaefni um rétta og örugga notkun lyfsins.

Upplýsingaefni fyrir lækna ætti að innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Upplýsingar um:
 - Útreiknaða rétta skammtastærð og leiðbeiningar fyrir umönnunaraðila um rétta lyfjagjöf

- Einkenni og merki ofskömmunar og stjórnun á slíku

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Að fylgjast með öryggi og verkun til langs tíma hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Kolbam úr sjúklingaskrá þar sem upplýsingar endurspeglast í áætlun um áhættustjórnun. Tilgangurinn með eftirlitskerfinu er að fylgjast með þeim upplýsingum sem safnast í gagnagrunninn varðandi áhrif og öryggi meðhöndlunar á meðfæddum galla í gallsýrumyndun vegna Sterol 27-hýdroxýlasaskorts (birtist sem cerebrotendinous xanthomatosis, CTX), 2- (eða α -) metýlasýl-CoA rasemasa-skorts (AMACR) og kólesteról 7 α -hýdroxýlasaskorts (CYP7A1). Skýrslur um framvindu gagnagrunnsins um eftirlit sjúklinga eru sendar með samantektum um öryggi lyfs og árlegu endurmati. Framvinna og niðurstöður úr gagnagrunninum eru grundvöllur árlegs endurmats á ávinningi/áhættu Kolbam.	- Samantektir um öryggi lyfsins - Árlegt endurmat

Skjal er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki tengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er e... A. ÁLETRANIR
... lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Kolbam 50 mg hörð hylki
kólínsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 50 mg af kólínsýru.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki.
90 hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG IKOMULEIÐ(IR)

Ekki tryggja lyfið.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
Notið innan þriggja mánaða frá opnun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Skilið ónotuðum lyfjum í apótek til förgunar.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/895/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Kolbam 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á FLÖSKU****1. HEITI LYFS**

Kolbam 50 mg hörð hylki
kólínsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 50 mg af kólínsýru.

3. HJÁLPAEFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hart hylki
90 hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG IKOMULEIÐ(IR)

Ekki tryggja lyfið.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
Notið innan þriggja mánaða frá opnun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Skilið ónotuðum lyfjum í apótek til förgunar.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/895/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR****1. HEITI LYFS**

Kolbam 250 mg hörð hylki
kólínsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 250 mg af kólínsýru.

3. HJÁLPAEFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hart hylki.
90 hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG IKOMULEIÐ(IR)

Ekki tryggja lyfið.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING****9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
Notið innan þriggja mánaða frá opnun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Skilið ónotuðum lyfjum í apótek til förgunar.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/895/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Kolbam 250 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á FLÖSKU****1. HEITI LYFS**

Kolbam 250 mg hörð hylki
kólínsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 250 mg af kólínsýru.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hart hylki
90 hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ekki tryggja lyfið.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
Notið innan þriggja mánaða frá opnun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Skilið ónotuðum lyfjum í apótek til förgunar.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/895/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgisseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Kolbam 50 mg hörð hylki
Kolbam 250 mg hörð hylki
kólínsýra

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Kolbam og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Kolbam
3. Hvernig nota á Kolbam
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Kolbam
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Kolbam og við hverju það er notað

Kolbam inniheldur efni sem kallast kólínsýra.

Í líkamanum er kólínsýra framleidd í lifrinni og er hluti af gallinu, vökva sem kemur að gagni við meltingu og frásog fitu og vítamína úr matnum. Kólínsýra stuðlar einnig að eðlilegum vexti barna. Sjúklingar með ákveðinn sjúkdóm sem kallast meðfæddur galli í gallsýrumyndun geta yfirleitt ekki framleitt kólínsýru og gall með eðlilegum hætti. Það leiðir til framleiðslu og uppsöfnunar á óeðlilegum efnum sem geta mögulega skaðað lifrina.

Kolbam er notað við meðhöndlun á þessum „meðfædda galla í gallsýrumyndun“. Með því að koma í stað þeirrar kólínsýru sem vantar er framleiðsla hefðbundins galls örvuð sem hindrar uppsöfnun óeðlilegra efna í lifrinni. Meðhöndlun með kólínsýru hjá ungbörnum ýtir undir eðlilegan þroska lifrarinnar og hringrásar gallsins.

Kolbam má nota hjá sjúklingum frá eins mánaða aldri og sjúklingar sem þjást af þessum sjúkdómi þurfa meðhöndlun ævilangt.

2. Áður en byrjað er að nota Kolbam

Ekki má nota Kolbam

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir kólínsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú tekur inn fenóbarbítal, lyf sem gefið er við flogaveiki. Sjá undir „Notkun annarra lyfja samhliða Kolbam“.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn þinn lætur gera rannsókn á blóði og þvagi á mismunandi tímum á meðan meðferð varir til að kanna hvernig líkami þinn fer með lyfið og til að finna þá skammtastærð sem þú þarft. Þörf er á tíðari rannsóknum ef þú vex hratt, ef þú ert veik/ur eða ert þunguð.

Ef þú ert með ættgenga þríglýseríðhækkun í blóði kann læknirinn þinn að þurfa að auka skammtinn af kólínsýru.

Læknirinn þinn lætur þig vita ef stöðva þarf meðhöndlun með kólínsýru af einhverri ástæðu.

Börn

Öryggi og verkun kólínsýru hjá ungbörnum undir eins mánaða aldri hefur ekki verið rannsakað.

Aldraðir

Öryggi og verkun kólínsýru hjá fólki eldra en 65 ára hefur ekki verið rannsakað.

Notkun annarra lyfja samhliða Kolbam

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Fenóbarbítal kann að stöðva virkni kólínsýru. Ekki taka fenóbarbítal samhliða notkun kólínsýru. Sjá að ofan undir „Ekki má nota Kolbam“

Ciclosporin getur haft áhrif á magn kólínsýru. Ef læknirinn telur það nauðsynlegt fyrir þig að taka ciclosporin mun hann fylgjast náið með gallskýrumagni í blóðinu og þvagini og aðlaga skammtinn af kólínsýru í samræmi við það.

Lyf sem notuð eru til að lækka kólesterólmagn í blóði, svo sem kolestýramín, kolestípól eða kólesevelam og ákveðin sýrubindandi lyf sem innihalda ál (t.d. lyf við meltingartruflunum) gætu haft áhrif á frásog kólínsýru. Læknirinn mun ráðleggja þér að taka kólínsýru að minnsta kosti 5 klukkustundum áður eða að minnsta kosti 5 klukkustundum eftir að önnur lyf eru tekin.

Hér ber að líta nokkur af þeim lyfjum sem kunna að hafa áhrif á virkni Kolbam:

- Estrógen
- Getnaðarvarnir til inntöku
- Lípíðlækkandi lyf á borð við clofibrate

Þau auka framleiðslu kólesteróls í lifrinni og hindra því rétta virkni kólínsýru.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Kólínsýra kann að vera notuð á meðgöngu ef læknirinn telur að ávinningurinn vegi þyngra en hugsanleg áhætta. Leitaðu ráða hjá læknum.

Hægt er að nota kólínsýru á meðan brjóstagjöf stendur þar sem magn í brjóstamjólk er talið vera of lágt til að skaða barnið.

Akstur og notkun véla

Ekki er gert ráð fyrir að lyfið hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

3. Hvernig nota á Kolbam

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur byggist á líkamsþyngd (10 til 15 mg á hvert kíló) og er tekinn í einum skammti, einu sinni á dag, eða skipt upp í tvo skammta, einn að morgni og annar að kvöldi. Læknirinn þinn mun segja þér hve mörg hylki þú þarft að taka og hvenær þú átt að taka þau.

Mælt er með því að taka hylkin með mat þar sem slíkt kann að auka áhrif kólínsýru og minnkar líkurnar á niðurgangi.

Notkun handa börnum

Fyrir ungbörn og börn sem eiga erfitt með að gleypa hylki er hægt að opna hylkin með því að snúa þeim varlega og bæta innihaldinu út í þurrmjólk, brjóstamjólk eða ávaxtamauk í hentugu og hreinu íláti. Gefa skal blönduna strax eftir lögun.

Með því að blanda innihaldi hylkisins við mat er ógeðfellt bragð lyfsins minnkað. Innihald hylkisins er smákornótt í mjólkinni eða matnum.

Mikilvægt er að gefa ungbarni eða barni allt innihald hylkisins þar sem ekki má gefa hylki í heilu lagi. Reynið að tryggja að ef hluti af skammtinum er skyrpt út eða hafnað að hann sé gefinn að nýju.

Notkun handa fullorðnum

Gleypið hvert hylki í heilu lagi með vatni, annaðhvort fyrir eða rétt eftir mat. Tyggið ekki hylkið. Ekki taka fleiri hylki en læknirinn hefur mælt með.

Ef tekinn er stærri skammtur af Kolbam en mælt er fyrir um

Ólíklegt er að kólínsýra valdi alvarlegum aukaverkunum en ef þú eða barn þitt tekur stærri skammt af Kolbam en mælt er fyrir um skaltu hafa samband við lækinn.

Ef gleymist að taka Kolbam

Taktu næsta skammt um leið og þetta uppgötvast, ef fleiri en 12 klukkustundir eru í næsta skammt. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Kolbam

Lyfið er ætlað til langtímanotkunar. Hætta er á skaða í lifur ef þú hættir að taka lyfið þar sem óeðlileg efni í galli þínu gætu safnast upp í það magn sem þau voru í áður en meðferð hófst.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Algengar aukaverkanir (koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- brjóstsviði (bakflæði)
- niðurgangur
- slappleiki
- gulnun húðar (gula)
- húðskemmdir
- flökurlæki (væg ógleði)
- náladofi (vægur úttaugakvilli)

Aukaverkanir með óþekkta tíðni (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Hækkun á lifrarensnum (transamínasar í sermi)
- Gallsteinar
- Vægur dofi (kláði)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Kolbam

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á merkimiðanum á flöskunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Notið innan þriggja mánaða frá opnun.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Kolbam inniheldur

- Virka innihaldsefnið er kólínsýra.
Kolbam 50 mg: Hvert hylki inniheldur 50 mg af kólínsýru.
Kolbam 250 mg: Hvert hylki inniheldur 250 mg af kólínsýru.
- Önnur innihaldsefni eru:

Innihald hylkis:

- Kísilrunninn örkristallaður sellulósi
- Magnesíumsterat

Hylkisskel:

- Gelatín
- Títandíoxíð (E171)

Kolbam 50 mg inniheldur einnig rautt járnóxið (E172)

Prentblek

- Shellac (E904)
- Própýlenglýkól (E1520)
- Sterk ammóníakslausn (E527)
- Kalíumhýdroxíð (E525)
- Svart járnóxið (E172)

Lýsing á útliti Kolbam og pakkningastærðir

Kolbam eru hörð hylki. Hvert hylki inniheldur hvítt duft. Hylki með 50 mg eru appelsínugul (svört áletrun „ASK001“ og „50 mg“). Hylki með 250 mg eru hvít (svört áletrun „ASK002“ og „250 mg“). Pakkningastærð er 90 hylki.

Markaðsleyfishafi og framleiðandiMarkaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Frakkland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður DD mánuður Á Á Á Á.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er og af siðfræðilegum ástæðum hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.