

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddelen niet langer geregistreerd

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kolbam 50 mg harde capsules.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 50 mg cholzuur.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

50 mg capsule: capsule maat 2 met oranje boven- en onderdeel (zwarte opdruk "ASK001" en "50 mg"); de capsules bevatten een wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kolbam is geïndiceerd voor de behandeling van aangeboren defecten in de primaire galzuursynthese als gevolg van deficiëntie van sterol-27-hydroxylase (gepresenteerd als cerebrotendineuze xanthomatose, CTX), deficiëntie van 2- (of α -) methylacyl-CoA-racemase (AMACR), of deficiëntie van cholesterol-7 α -hydroxylase (CYP7A1) bij zuigelingen vanaf de leeftijd van één maand, bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar en bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld en gecontroleerd door artsen, waaronder kinderartsen, die ervaring hebben met de behandeling van de specifieke deficiënties.

Dosering

De aanbevolen dosering voor cholzuur bij de behandeling van aangeboren defecten in de primaire galzuursynthese is 10-15 mg/kg per dag, als eenvoudige dagelijkse dosis of in over de dag verdeelde doses, zowel voor volwassenen als voor pediatrische patiënten. De dosis moet vervolgens worden getitreerd tot het gewenste effect is bereikt maar mag niet hoger zijn dan 15 mg/kg/dag.

Wanneer de berekende dosis geen veelvoud van 50 is, moet voor de dichtstbijzijnde dosis onder het maximum van 15 mg/kg/dag worden gekozen, mits deze dosis voldoende is om de galzuurconcentraties in urine te onderdrukken. Zo niet, dan moet voor de eerstvolgende hogere dosis worden gekozen.

Patiënten moeten als volgt worden gecontroleerd: tijdens het eerste jaar elke drie maanden, tijdens de volgende drie jaar elke zes maanden en daarna eenmaal per jaar. Indien een therapeutische respons op cholzuur als monotherapie uitblijft, moeten andere behandelingsopties worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Tijdens het instellen van de therapie en het aanpassen van de dosering dienen de galzuurconcentraties in serum en urine intensief te worden gecontroleerd met behulp van geschikte analytische technieken. Vervolgens moet de concentratie worden bepaald van de abnormale galzuurmetabolieten die worden gesynthetiseerd. Er dient te worden gekozen voor de laagste dosis cholzuur die de galzuurmetabolieten effectief vermindert tot zo dicht mogelijk bij nul.

Patiënten die eerder zijn behandeld met andere galzuren of andere cholzuurpreparaten moeten tijdens het instellen van behandeling met Kolbam op dezelfde wijze zorgvuldig worden gecontroleerd. De dosering moet dienovereenkomstig worden aangepast, zoals hierboven beschreven.

De leverparameters dienen eveneens te worden gecontroleerd. Gelijktijdige verhoging van gammaglutamyltransferase (gamma-GT) in serum, alanineaminotransferase (ALAT) en/of galzuren in serum boven de normale waarden kunnen op overdosering wijzen. Tijdelijke verhogingen van transaminasen bij aanvang van de cholzuurbehandeling zijn waargenomen en zijn geen aanwijzing voor een noodzakelijke verlaging van de dosering, als gamma-GT niet verhoogd is en als galzuurconcentraties in serum dalen of binnen het normale bereik liggen.

Na de instellingsperiode moeten galzuurconcentraties in serum en urine (met behulp van geschikte analytische technieken) en leverparameters minstens eenmaal per jaar worden bepaald, waarna de dosering dienovereenkomstig wordt aangepast. Tijdens perioden van snelle groei, gelijktijdige ziekte en zwangerschap dienen aanvullende en frequentere onderzoeken te worden verricht om de behandeling te controleren (zie rubriek 4.6).

Bijzondere populaties

Patiënten met familiale hypertriglyceridemie

Patiënten met pas gediagnosticeerde familiale hypertriglyceridemie of bij wie deze aandoening in de familie voorkomt, nemen cholzuur waarschijnlijk stecht op uit de darm. De dosering van cholzuur voor patiënten met familiale hypertriglyceridemie dient te worden vastgesteld en, indien nodig, aangepast; een verhoogde dosering kan nodig zijn om de galzuurconcentraties in urine te onderdrukken (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van cholzuur bij pasgeborenen jonger dan één maand zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van cholzuur bij ouderen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met nierfunctiestoornis. Deze patiënten moeten echter zorgvuldig worden gecontroleerd en de dosering van cholzuur moet individueel worden getitreerd.

Leverfunctiestoornis

De meeste patiënten met aangeboren defecten in het galzuurmetabolisme presenteerden zich bij de diagnose met een min of meer gestoorde leverfunctie; de leverfunctiestoornis nam tijdens de behandeling af of verdween bij de meeste patiënten. De dosering van cholzuur moet individueel worden aangepast.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de behandeling met cholzuur bij patiënten met aangeboren defecten in het galzuurmetabolisme met leverfunctiestoornis die niet in verband staat met hun primaire ziekte. Bij gebrek aan klinische ervaring met dergelijke patiënten kunnen geen aanbevelingen worden

gedaan over dosisaanpassing. Patiënten met leverfunctiestoornis die niet in verband staat met hun primaire ziekte en die met cholzuur behandeld worden, worden nauwlettend gecontroleerd.

Wijze van toediening

Aanbevolen wordt cholzuur elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip ('s ochtends en/of 's avonds) in te nemen met voedsel (zie rubriek 4.5). De capsules moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt. Voor zuigelingen en kinderen die geen capsules kunnen slikken, kunnen de capsules geopend worden en kan de inhoud aan flesvoeding voor baby's of aan sap worden toegevoegd. Zie rubriek 6.6 voor aanvullende informatie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Gelijktijdig gebruik met fenobarbital (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling met cholzuur moet worden stopgezet, als in geval van een abnormale hepatocellulaire functie, afgemeten aan de protrombinetijd, de hepatocellulaire functie niet verbetert binnen drie maanden nadat de cholzuurbehandeling is ingesteld. Er moet een gelijktijdige daling van de totale galzuren in urine worden waargenomen. De behandeling moet eerder worden stopgezet, als er duidelijke aanwijzingen voor ernstige leverinsufficiëntie zijn.

Familiaire hypertriglyceridemie

Patiënten met pas gediagnosticeerde familiale hypertriglyceridemie of bij wie deze aandoening in de familie voorkomt, nemen cholzuur mogelijk slecht op uit de darm. De dosering van cholzuur voor patiënten met familiale hypertriglyceridemie dient te worden vastgesteld en, indien nodig, aangepast (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties tussen cholzuur en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen of voedsel uitgevoerd.

Aangetoond is dat fenobarbital de poolomvang en omzetting van cholzuur verhoogt en dus een antagonistisch effect heeft op de gewenste werking van cholzuur bij patiënten. Het gebruik van fenobarbital is daarom gecontra-indiceerd bij patiënten die met cholzuur worden behandeld (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddelinteracties met cholzuur staan vooral in verband met geneesmiddelen die de enterohepatische circulatie van galzuren kunnen onderbreken, zoals de chelaatvormende stoffen colestyramine, colestipol of colesevelam. Van antacida op basis van aluminium is aangetoond dat ze galzuren in vitro absorberen en het is aannemelijk dat ze de concentraties cholzuur op dezelfde manier verlagen als de galzurchelatoren. Indien het gebruik van een preparaat dat een van deze stoffen bevat nodig is, dan moet het ten minste vijf uur vóór of na de toediening van cholzuur worden ingenomen.

Ciclosporine wijzigt de farmacokinetiek van cholzuur, doordat het de hepatische opname en hepatobiliaire secretie van galzuren remt. Ciclosporine wijzigt ook de farmacodynamiek van cholzuur, doordat het cholesterol-7 α -hydroxylase remt. Gelijktijdige toediening moet worden vermeden. Als toediening van ciclosporine noodzakelijk wordt geacht, dienen de galzuurconcentraties in serum en urine nauwlettend te worden gecontroleerd en moet de dosering van cholzuur dienovereenkomstig worden aangepast.

Oestrogenen, orale anticonceptiemiddelen en clofibraat (en misschien ook andere lipideverlagende stoffen) verhogen de afscheiding van cholesterol door de lever en stimuleren de vorming van

cholesterolgalstenen, en kunnen de werkzaamheid van cholzuur dan ook tenietdoen. Geneesmiddelen die een rol spelen bij geneesmiddelgeïnduceerde cholestase als gevolg van de remming van transporters kunnen bij gelijktijdige toediening de werkzaamheid van de behandeling met cholzuur verminderen. In dergelijke gevallen moeten de concentraties cholzuur in serum en gal nauwlettend worden gecontroleerd en de dosis dienovereenkomstig worden aangepast.

Het effect van voedsel op de biologische beschikbaarheid van cholzuur is niet onderzocht. Er bestaat een theoretische kans dat inname van voedsel de biologische beschikbaarheid van cholzuur vergroot en de verdraagbaarheid verbetert. Aanbevolen wordt cholzuur met voedsel in te nemen (zie rubriek 4.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheidsgegevens over het gebruik van cholzuur bij zwangere vrouwen zijn beperkt. Bij vrouwen die cholzuur gebruiken zijn normale zwangerschappen met normale afloop gemeld. De beperkte gegevens van dieronderzoek duiden niet op rechtstreekse reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het gebruik van cholzuur tijdens de zwangerschap kan worden overwogen als de arts van oordeel is dat de voordelen voor de patiënt opwegen tegen het mogelijke risico.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van cholzuur en de metabolieten ervan in de moedermelk. Uit beschikbare gegevens bij dieren blijkt dat cholzuur in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Bij therapeutische doses worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan cholzuur verwaarloosbaar is (zie rubriek 5.2). Cholzuur kan worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding als de arts van oordeel is dat de voordelen voor de patiënt opwegen tegen het mogelijke risico.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van cholzuur op de vruchtbaarheid. Bij therapeutische doses wordt geen effect op de vruchtbaarheid verwacht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Cholzuur heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen bij patiënten (zowel volwassenen als kinderen) die cholzuur toegediend krijgen, zijn over het algemeen licht of matig van ernst; de belangrijkste waargenomen bijwerkingen zijn opgenomen in onderstaande tabel. Ze waren van voorbijgaande aard en waren over het algemeen niet van invloed op de behandeling.

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

Gegevens van klinisch onderzoek wijzen erop dat de bijwerkingen bij patiënten (zowel volwassenen als kinderen) die cholzuur toegediend krijgen over het algemeen licht of matig van ernst zijn; de bijwerkingen zijn opgenomen in onderstaande tabel.

Bijwerkingen worden ingedeeld volgens systeem/orgaanklasse op basis van onderstaande conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De in de literatuur beschreven bijwerkingen met onbekende frequentie zijn ook in onderstaande tabel opgenomen.

Systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA	Voorkeursterm	Frequentie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Lichte perifere neuropathie	Vaak
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Diarree Lichte misselijkheid Lichte reflux Matige diarree Reflux-oesofagitis	Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Geelzucht Verhoogde serumtransaminasen Galstenen	Vaak Niet bekend Niet bekend
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Huidlaesie Pruritus	Vaak Niet bekend
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Malaise	Vaak

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

De in de literatuur beschreven bijwerkingen zijn pruritus en verhoogde serumtransaminasen bij één of twee kinderen die werden behandeld met hoge doses cholzuur; deze bijwerkingen verdwenen echter bij dosisverlaging. Het is ook bekend dat diarree optreedt in gevallen waarbij overmatige doses cholzuur toegediend worden. Galstenen zijn gemeld na langdurige behandeling.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen van symptomatische overdosering (of regimes van overmatige dosering) gemeld, waaronder onbedoelde overdosering. De klinische kenmerken bleven beperkt tot pruritus en diarree. Laboratoriumtests lieten een verhoging van de concentraties van gammaglutamyltransferase (gamma-GT) in serum, transaminasen en galzuur in serum zien. Bij verlaging van de dosering verdwenen de klinische verschijnselen en werden de laboratoriumparameters genormaliseerd.

In het geval van overdosering dient de patiënt te worden gecontroleerd en symptomatisch te worden behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: gal- en levertherapie, galzuurpreparaten, ATC-code: A05AA03

Werkingsmechanisme

Na toediening van cholzuur wordt de galzuursynthese onderdrukt en daalt de concentratie abnormale galzuren sterk of verdwijnt deze bijna volledig. Gelijktijdig met het verdwijnen van atypische galzuurmetabolieten treedt er een consequente daling en normalisering van leverenzymen in het serum

op. De behandeling met oraal ingenomen cholzuur stimuleert de galafvoer en -afscheiding, remt de aanmaak en ophoping van hepatotoxische en cholestatische voorlopers van galzuur en faciliteert de vetabsorptie zonder toxische bijwerkingen bij therapeutische doses.

Farmacodynamische effecten

Bij aangeboren defecten in de primaire galzuursynthese treden congenitale defecten op in de primaire enzymen die verantwoordelijk zijn voor de katalysering van belangrijke reacties in de synthese van cholzuur en chenodeoxycholzuur. In de literatuur zijn meerdere enzymstoornissen beschreven. Enkele van de primaire stoornissen zijn onder meer, maar niet uitsluitend:

- deficiëntie van sterol-27-hydroxylase (gepresenteerd als CTX)
- AMACR-deficiëntie
- CYP7A1-deficiëntie

De behandeling met exogeen cholzuur is bedoeld om fysiologisch galzuur te vervangen in gevallen van aangeboren defecten in de galzuursynthese. Cholzuur is een van de primaire galzuren bij de mens, waarvan essentiële fysiologische functies afhankelijk zijn. Het vervangen van ontbrekend cholzuur heeft als doel de belangrijkste functies van dit galzuur te herstellen; deze bestaan uit lipidetransport in de vorm van gemengde micellen, de activering van co-lipase en de vertering en absorptie van vet, de absorptie van in vet oplosbare vitamines en de inductie van de galafvoer, waardoor cholestase voorkomen wordt.

De farmacodynamische werking van cholzuur bestaat uit de remming van de terugkoppeling van de synthese van biosynthetische producten bestaande uit toxisch partieel galzuur die het gevolg zijn van verstoppingen van de normale route van de galzuursynthese. Cholzuur onderdrukt de galzurbiosynthese door activering van farnesoid X receptor, die de transcriptie van het CYP7A1-gen dat codeert voor cholesterol-7 α -hydroxylase, het snelheidsbepalende enzym in de galzuursynthese, onderdrukt. Bij ieder van de primaire galzuurdeficiënties als gevolg van enzymstoornissen in de biosynthetische route leidt het ontbreken van primaire galzuren tot cholestase en ongereguleerde ophoping van toxische voorlopers van galzuur. De beweegreden voor behandeling met cholzuur is verbetering van de galafvoer en vetabsorptie en herstel van de remming van de fysiologische terugkoppeling van de galzuursynthese, waardoor de aanmaak van voorlopers van toxisch galzuur vermindert.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Onderzoek CAC-91-10-10 (onderzoek naar de pathogenese van leverziekte bij patiënten met aangeboren defecten in het galzuurmetabolisme) werd van 1992 tot 2009 uitgevoerd om de therapeutische werkzaamheid en veiligheid van cholzuur voor de behandeling van patiënten met aangetoonde aangeboren defecten in het galzuurmetabolisme, te beoordelen. Het was een open-label, eenarmig, niet-gerandomiseerd onderzoek. Er namen in totaal 85 patiënten deel aan het klinische onderzoek. Van deze 85 patiënten presenteerden 52 zich met defecten in de primaire galzuursynthese waaronder de volgende drie enkelvoudige enzymstoornissen:

- deficiëntie van sterol-27-hydroxylase (gepresenteerd als CTX; n=5)
- AMACR-deficiëntie (n=1)
- CYP7A1-deficiëntie (n=1)

In totaal 79 patiënten kregen een behandeling met cholzuur; 49 van deze patiënten leden een primaire enzymstoornis.

Onderzoek CAC-002-01 (een open-label, single-centre, niet-gerandomiseerd vervolgonderzoek met cholzuurcapsules bij proefpersonen met aangeboren defecten in de galzuursynthese) was een vervolg op onderzoek CAC-91-10-10 en startte op 1 januari 2010. Het onderzoek werd voltooid op 31 juli 2016. Het had een open-label, eenarmige, niet-gerandomiseerde opzet en in het onderzoek waren hiervoor geschikte proefpersonen opgenomen die eerder cholzuur toegediend hadden gekregen tijdens onderzoek CAC-91-10-10 en CAC-001-01, alsook nieuw gediagnosticeerde proefpersonen. De therapeutische werkzaamheid en veiligheid van de behandeling met cholzuur bij patiënten met

aangeboren defecten in het galzuurmetabolisme werden geëvalueerd. Er namen in totaal 53 patiënten deel aan het klinische onderzoek en deze kregen minstens één dosis cholzuur toegediend; 22 (42%) waren behandelingsnaïef, d.w.z. kregen hun eerste dosis cholzuur tijdens onderzoek CAC-002-01. Van de 53 patiënten die behandeld werden, presenteerden 41 (77%) zich met defecten in de primaire galzuursynthese, waaronder deficiëntie van sterol-27-hydroxylase (gepresenteerd als CTX; n=8) en AMACR-deficiëntie (n=1).

In alle onderzoeken werd een dosis van 10-15 mg/kg/dag toegediend.

De werkzaamheid werd op twee manieren aangetoond:

- a) behandeling met cholzuur leidt tot een verbetering van de leverfunctie, zoals blijkt uit verbeterde leverfunctietestwaarden;
- b) *Fast Atom Bombardment-Mass Spectrometry* (FAB-MS)-gegevens wezen op werkzaamheid doordat werd aangetoond dat behandeling met cholzuur leidde tot onderdrukking van de abnormale galzuurconcentraties in urine die aanvankelijk tot de diagnose leidde.

Van alle patiënten die werden behandeld in onderzoek CAC-91-10-10 presenteerden 49 zich met een enkelvoudige enzymstoornis. In deze groep patiënten was ongeveer een kwart bij de diagnose 6 maanden oud of jonger en was ongeveer een derde tussen 7 en 36 maanden oud. Gemiddeld waren de patiënten in deze subgroep bij aanvang van de behandeling 3 jaar oud en de minimum- en maximumleeftijd waren respectievelijk 0 en 14 jaar.

In onderzoek CAC-002-01 was de gemiddelde leeftijd van patiënten bij aanvang van de behandeling 9,0 jaar, met leeftijden variërend van 0,1 tot 35,6 jaar. Getroffen patiënten presenteren zich vaak met significante comorbiditeit, waaronder aandoeningen van het centrale zenuwstelsel die niet te behandelen zijn door behandeling van de defecten van de gal.

Van 49 patiënten met een enkelvoudige enzymstoornis die werden behandeld in onderzoek CAC-91-10-10 en die in de veiligheidsanalyse waren opgenomen, werd bij 42 ten minste één keer vóór de behandeling en één keer erna de galzuurconcentraties in de urine en de leverfunctie onderzocht; de lengte en het gewicht werden opgenomen in de primaire werkzaamheidsanalyse.

Van de hierboven beschreven 52 patiënten die tijdens de 17 jaar durende onderzoeksperiode betrokken waren bij onderzoek CAC-91-10-10, overleden er zes, was er bij drie geen bewijs van behandeling, stapten er vier uit het onderzoek, waren er tien niet meer te traceren voor vervolgonderzoek en konden bij één patiënt de gegevens niet worden teruggevonden.

Van de hierboven beschreven 41 patiënten die werden behandeld in onderzoek CAC-002-01, stopten 13 patiënten met de behandeling: 8 als gevolg van bijwerkingen, 1 als gevolg van ontbreken/verlies van werkzaamheid, 1 die niet meer te traceren was voor vervolgonderzoek en 3 trokken hun toestemming in.

In onderzoek CAC-91-10-10 toonde de werkzaamheidsanalyse aan dat door de behandeling met cholzuur de uitscheiding van galzuur in de urine bij patiënten met enkelvoudige enzymstoornissen significant verbeterde (d.w.z. afnam). Er werden in individuele defectgroepen ook algemene verbeteringen in de hoeveelheid atypische galzuren in de urine waargenomen. Bij patiënten met CTX (N=3) waren de galzuren in de urine bij de uitgangssituatie normaal voor 1 patiënt en verhoogd voor 2 patiënten, verhoogd voor alle patiënten bij de slechtste analysewaarde na de behandeling, en normaal bij de beste beoordelingswaarde na de uitgangsmeting voor alle 3 de patiënten. Serumtransaminasen lagen onder de ULN voor 1 patiënt, waren verhoogd (≥ 2 keer de ULN) voor 2 patiënten bij de uitgangssituatie en waren verhoogd voor 2 patiënten bij de slechtste analysewaarde na de uitgangsmeting, maar lagen onder de ULN voor alle 3 de patiënten bij de beste analysewaarde na de behandeling.

De werkzaamheidsanalyse toonde ook aan dat bij behandeling met cholzuur de ALAT- en ASAT-waarden significant verbeterden bij patiënten gestratificeerd naar enkelvoudige enzymstoornissen. Wat

primaire diagnoses betreft, werden er voor individuele defectgroepen verschuivingen in de richting van verbetering van de ALAT- en ASAT-waarden aangetoond.

In onderzoek CAC-002-01 veranderden bij alle patiënten met enkelvoudige enzymstoornissen de galzuren in urine en serumtransaminasen niet significant tussen de uitgangswaarde en de slechtste waarde na de uitgangsmeting. Statistisch significante veranderingen zijn waargenomen in de analyse van galzuren in de urine tussen de uitgangswaarde en de beste waarde na de uitgangsmeting, met aanzienlijke dalingen in uitgesproken, significante en lichte afwijkingen alsook stijgingen in normale spectra. Statistisch significante verbeteringen zijn ook waargenomen in de analyses van serumtransaminasen tussen de uitgangswaarde en de beste waarde na de uitgangsmeting. Lengte en gewicht vertoonden vergelijkbare verbeteringen. De gemiddelde totale bilirubinewaarden bleven stabiel in de analyse van de uitgangswaarde en de slechtste waarde na de uitgangsmeting en daalden in de analyse tussen de uitgangswaarde en de beste waarde na de uitgangsmeting.

In de subgroep van patiënten met CTX (n=8) stapten er 3 over van CAC-91-10-10 die bij aanvang van het onderzoek behandeld werden met cholzuur. De overige 5 patiënten waren behandelingsnaïef. Galzuren in de urine waren normaal voor alle patiënten (100%) bij de uitgangssituatie en de slechtste beoordelingen na de uitgangsmeting, en voor de meeste patiënten (88%) bij de beste beoordeling na de uitgangsmeting; 1 patiënt (12%) had een lichte verhoging van de galzuren in de urine bij de beste beoordeling na de uitgangsmeting. Serumtransaminasen lagen onder de ULN voor de meeste patiënten (71-100%) bij de uitgangssituatie, voor de meeste patiënten (86%) bij de slechtste beoordeling na de uitgangsmeting en voor alle patiënten (100%) bij de beste beoordeling na de uitgangsmeting.

Pediatrische patiënten

De beschreven klinische ervaring is opgedaan met een patiëntenpopulatie met defecten in de primaire galzuursynthese die voornamelijk bestaat uit zuigelingen vanaf de leeftijd van één maand, kinderen en adolescenten.

Overige informatie

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke omstandigheden'. Dit betekent dat, vanwege de zeldzaamheid van de ziekte en om ethische redenen, het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De distributie en de farmacologische effecten van galzuren zoals cholzuur blijven vooral beperkt tot de enterohepatische circulatie, waaronder de darmen, poortader, lever en galwegen.

Oraal toegediend cholzuur wordt geabsorbeerd door passieve diffusie in het hele maagdarmkanaal. Wanneer exogeen cholzuur eenmaal is geabsorbeerd, komt het in de galzuurpool van het lichaam terecht en zal het meerdere cycli enterohepatische circulatie ondergaan. Cholzuur wordt via het portaalbloed naar de lever gevoerd waar het matig wordt gebonden aan albumine. In de lever wordt cholzuur uit het portaalbloed gehaald door middel van meerdere mechanismen, waaronder passieve diffusie en transporters. Binnen de lever wordt cholzuur geamideerd in soortspecifieke delen, met glycine en/of taurine, in een meer hydrofiele, geconjugeerde vorm. Geconjugeerd cholzuur wordt afgescheiden in gal en komt in de dunne darm terecht waar het samen met andere galcomponenten zijn voornaamste spijsverteringsfunctie vervult. Geconjugeerd cholzuur wordt via transporters geabsorbeerd in het ileum en teruggevoerd naar de lever, en doorloopt vervolgens een nieuwe enterohepatische cyclus.

Geconjugeerd cholzuur dat niet in het ileum wordt geabsorbeerd, komt in de dikke darm terecht waar bacterieel metabolisme, voornamelijk deconjugatie en 7-dehydroxylatie, kan optreden.

Gedeconjugeerd cholzuur en desoxycholzuur, het product van 7-dehydroxylatie, worden passief

geabsorbeerd in de dikke darm en via het portaalbloed teruggevoerd naar de lever, waar reconjugatie plaatsvindt. Op deze manier wordt het overgrote deel van de galzuurpool in stand gehouden en zal deze tijdens de voedselinname meerdere cycli doorlopen. Cholzuur dat niet wordt geabsorbeerd, wordt, onveranderd of na dehydroxylatie via bacterieel metabolisme, in de feces uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen formele preklinische veiligheidsonderzoeken uitgevoerd. Gegevens in de literatuur duiden echter niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

In een beperkt aantal onderzoeken is aangetoond dat cholzuur dat gedurende maximaal 26 weken oraal toegediend werd met doses die significant hoger waren dan de therapeutische dosis, bij dieren goed verdragen werd zonder sterfte, zonder effecten op het lichaamsgewicht of de voedselconsumptie en zonder bewijs van significante macroscopische of microscopische bevindingen in de lever. In onderzoek met herhaalde doses waren vaak gemelde effecten van cholzuur gewichtsafname, diarree en leverschade met verhoogde transaminasen hoewel deze geacht worden in verband te staan met de farmacologische effecten van galzuurmetabolisme. Verhoogd levergewicht en galstenen zijn gemeld in onderzoek met herhaalde doses waarbij cholzuur gelijktijdig met cholesterol werd toegediend.

Bij ratten werd een iets verhoogde bloeddruk waargenomen na 30 dagen cholzuur met een dosis van ongeveer vier keer de therapeutische dosis, met een verhoogde vasoconstrictie als reactie op noradrenaline in combinatie met verlaagde concentraties aldosteron en verhoogde concentraties corticosteron, maar er werden geen klinische verschijnselen waargenomen.

Cholzuur is niet mutageen, maar bij gelijktijdige toediening van cholzuur met bekende carcinogenen bleek een toegenomen tumorvorming op te treden ten opzichte van het bekende carcinogeen afzonderlijk. Dit heeft geleid tot de vaststelling dat cholzuur een tumorpromotor is, vermoedelijk als gevolg van de hyperproliferatie van colorectaal epitheel in aanwezigheid van secundaire galzuren.

Bij intraveneuze toediening van een enkelvoudige dosis cholzuur aan drachtige oaien tijdens de late dracht bleek systemische blootstelling aan cholzuur in de foetus op te treden zonder effect op de moeder of de foetussen, afgezien van een verhoogd aantal vroeggeboorten. De relevantie van gegevens van onderzoek bij dieren in verband met de veiligheid van behandeling met cholzuur is onzeker wegens de bekende hoge variabiliteit tussen dieren onderling voor wat betreft galzuurhomeostase. Er is sprake van grote structurele verschillen tussen verschillende diersoorten voor wat betreft galalcoholen en galzuren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Gesilicifeerde microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat

Omhulsel van de 50 mg capsule

Gelatine
Titaniumdioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)

Drukinkt

Schellakglazuur (E904)
Propyleen Glycol (E1520)

Sterke ammonia (E527)
Kaliumhydroxide (E525)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na openen van de fles dient het geneesmiddel binnen drie maanden te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte 185 ml-fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) inductieverzegeld met een witte kindveilige sluiting van 38 mm bestaande uit een gegroefde schroefdop van HDPE met een inductieverzegelde beschermlaag (karton, was en aluminiumfolie).

Verpakkingsgrootten: 90 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Gebruik bij pediatrische patiënten

Voor zuigelingen en kinderen die geen capsules kunnen slikken, kunnen de capsules geopend worden en kan de inhoud ervan worden vermengd met voedsel. Voor jonge zuigelingen kan de inhoud worden vermengd met flesvoeding voor baby's, afgekolfde moedermelk of fruitpuree en voor peuters en kinderen jonger dan zes jaar met zacht voedsel zoals aardappelpuree of appelmoes. Het mengsel moet onmiddellijk na bereiding worden toegediend. Het vermengen van de inhoud van de geopende capsule is bedoeld om de onaangename smaak ervan te maskeren maar er zijn geen gegevens over de verenigbaarheid of smakelijkheid beschikbaar. De inhoud van de capsule blijft als fijne korrels in de melk of het voedsel aanwezig.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/895/001

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING

20 november 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

<{DD maand JJJ}>

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kolbam 250 mg harde capsules.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 250 mg cholzuur.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

250 mg capsule: capsule maat 0 met een wit boven- en onderdeel (zwarte opdruk "ASK002" en "250mg"); de capsules bevatten een wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kolbam is geïndiceerd voor de behandeling van aangeboren defecten in de primaire galzuursynthese als gevolg van deficiëntie van sterol-27-hydroxylase (gepresenteerd als cerebrotendineuze xanthomatose, CTX), deficiëntie van 2- (of α -) methylacyl-CoA-racemase (AMACR) of deficiëntie van cholesterol-7 α -hydroxylase (CYP7A1) bij zuigelingen vanaf de leeftijd van één maand, bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar en bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld en gecontroleerd door artsen, waaronder kinderartsen, die ervaring hebben met de behandeling van de specifieke deficiënties.

Dosering

De aanbevolen dosering voor cholzuur bij de behandeling van aangeboren defecten in de primaire galzuursynthese is 10-15 mg/kg per dag, als enkelvoudige dagelijkse dosis of in over de dag verdeelde doses, zowel voor volwassenen als voor pediatrische patiënten. De dosis moet vervolgens worden getitreerd tot het gewenste effect is bereikt maar mag niet hoger zijn dan 15 mg/kg/dag.

Wanneer de berekende dosis geen veelvoud van 50 is, moet voor de dichtstbijzijnde dosis onder het maximum van 15 mg/kg/dag worden gekozen, mits deze dosis voldoende is om de galzuurconcentraties in urine te onderdrukken. Zo niet, dan moet voor de eerstvolgende hogere dosis worden gekozen.

Patiënten moeten als volgt worden gecontroleerd: tijdens het eerste jaar elke drie maanden, tijdens de volgende drie jaar elke zes maanden en daarna eenmaal per jaar. Indien een therapeutische respons op cholzuur als monotherapie uitblijft, moeten andere behandelingsopties worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Tijdens het instellen van de therapie en het aanpassen van de dosering dienen de galzuurconcentraties in serum en urine intensief te worden gecontroleerd met behulp van geschikte analytische technieken. Vervolgens moet de concentratie worden bepaald van de abnormale galzuurmetabolieten die worden gesynthetiseerd. Er dient te worden gekozen voor de laagste dosis cholzuur die de galzuurmetabolieten effectief vermindert tot zo dicht mogelijk bij nul.

Patiënten die eerder zijn behandeld met andere galzuren of andere cholzuurpreparaten moeten tijdens het instellen van behandeling met Kolbam op dezelfde wijze zorgvuldig worden gecontroleerd. De dosering moet dienovereenkomstig worden aangepast, zoals hierboven beschreven.

De leverparameters dienen eveneens te worden gecontroleerd. Gelijktijdige verhoging van gammaglutamyltransferase (gamma-GT) in serum, alanineaminotransferase (ALAT) en/of galzuren in serum boven de normale waarden kunnen op overdosering wijzen. Tijdelijke verhogingen van transaminasen bij aanvang van de cholzuurbehandeling zijn waargenomen en zijn geen aanwijzing voor een noodzakelijke verlaging van de dosering, als gamma-GT niet verhoogd is en als galzuurconcentraties in serum dalen of binnen het normale bereik liggen.

Na de instellingsperiode moeten galzuurconcentraties in serum en urine (met behulp van geschikte analytische technieken) en leverparameters minstens eenmaal per jaar worden bepaald, waarna de dosering dienovereenkomstig wordt aangepast. Tijdens perioden van snelle groei, gelijktijdige ziekte en zwangerschap dienen aanvullende en frequentere onderzoeken te worden verricht om de behandeling te controleren (zie rubriek 4.6).

Bijzondere populaties

Patiënten met familiale hypertriglyceridemie

Patiënten met pas gediagnosticeerde familiale hypertriglyceridemie of bij wie deze aandoening in de familie voorkomt, nemen cholzuur waarschijnlijk stecht op uit de darm. De dosering van cholzuur voor patiënten met familiale hypertriglyceridemie dient te worden vastgesteld en, indien nodig, aangepast; een verhoogde dosering kan nodig zijn om de galzuurconcentraties in urine te onderdrukken (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van cholzuur bij pasgeborenen jonger dan één maand zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van cholzuur bij ouderen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met nierfunctiestoornis. Deze patiënten moeten echter zorgvuldig worden gecontroleerd en de dosering van cholzuur moet individueel worden getitreerd.

Leverfunctiestoornis

De meeste patiënten met aangeboren defecten in het galzuurmetabolisme presenteerden zich bij de diagnose met een min of meer gestoorde leverfunctie; de leverfunctiestoornis nam tijdens de behandeling af of verdween bij de meeste patiënten. De dosering van cholzuur moet individueel worden aangepast.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de behandeling met cholzuur bij patiënten met aangeboren defecten in het galzuurmetabolisme met leverfunctiestoornis die niet in verband staat met hun primaire ziekte. Bij gebrek aan klinische ervaring met dergelijke patiënten kunnen geen aanbevelingen worden

gedaan over dosisaanpassing. Patiënten met leverfunctiestoornis die niet in verband staat met hun primaire ziekte en die met cholzuur behandeld worden, worden nauwlettend gecontroleerd.

Wijze van toediening

Aanbevolen wordt cholzuur elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip ('s ochtends en/of 's avonds) in te nemen met voedsel (zie rubriek 4.5). De capsules moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt. Voor zuigelingen en kinderen die geen capsules kunnen slikken, kunnen de capsules geopend worden en kan de inhoud aan flesvoeding voor baby's of aan sap worden toegevoegd. Zie rubriek 6.6 voor aanvullende informatie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Gelijktijdig gebruik met fenobarbital (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling met cholzuur moet worden stopgezet, als in geval van een abnormale hepatocellulaire functie, afgemeten aan de protrombinetijd, de hepatocellulaire functie niet verbetert binnen drie maanden nadat de cholzuurbehandeling is ingesteld. Er moet een gelijktijdige daling van de totale galzuren in urine worden waargenomen. De behandeling moet eerder worden stopgezet, als er duidelijke aanwijzingen voor ernstige leverinsufficiëntie zijn.

Familiaire hypertriglyceridemie

Patiënten met pas gediagnosticeerde familiale hypertriglyceridemie of bij wie deze aandoening in de familie voorkomt, nemen cholzuur mogelijk slecht op uit de darm. De dosering van cholzuur voor patiënten met familiale hypertriglyceridemie dient te worden vastgesteld en, indien nodig, aangepast (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties tussen cholzuur en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen of voedsel uitgevoerd.

Aangetoond is dat fenobarbital de poolomvang en omzetting van cholzuur verhoogt en dus een antagonistisch effect heeft op de gewenste werking van cholzuur bij patiënten. Het gebruik van fenobarbital is daarom gecontra-indiceerd bij patiënten die met cholzuur worden behandeld (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddelinteracties met cholzuur staan vooral in verband met geneesmiddelen die de enterohepatische circulatie van galzuren kunnen onderbreken, zoals de chelaatvormende stoffen colestyramine, colestipol of colesevelam. Van antacida op basis van aluminium is aangetoond dat ze galzuren in vitro absorberen en het is aannemelijk dat ze de concentraties cholzuur op dezelfde manier verlagen als de galzurchelatoren. Indien het gebruik van een preparaat dat een van deze stoffen bevat nodig is, dan moet het ten minste vijf uur vóór of na de toediening van cholzuur worden ingenomen.

Ciclosporine wijzigt de farmacokinetiek van cholzuur, doordat het de hepatische opname en hepatobiliaire secretie van galzuren remt. Ciclosporine wijzigt ook de farmacodynamiek van cholzuur, doordat het cholesterol-7 α -hydroxylase remt. Gelijktijdige toediening moet worden vermeden. Als toediening van ciclosporine noodzakelijk wordt geacht, dienen de galzuurconcentraties in serum en urine nauwlettend te worden gecontroleerd en moet de dosering van cholzuur dienovereenkomstig worden aangepast.

Oestrogenen, orale anticonceptiemiddelen en clofibrat (en misschien ook andere lipideverlagende stoffen) verhogen de afscheiding van cholesterol door de lever en stimuleren de vorming van

cholesterolgalstenen, en kunnen de werkzaamheid van cholzuur dan ook tenietdoen. Geneesmiddelen die een rol spelen bij geneesmiddelgeïnduceerde cholestase als gevolg van de remming van transporters kunnen bij gelijktijdige toediening de werkzaamheid van de behandeling met cholzuur verminderen. In dergelijke gevallen moeten de concentraties cholzuur in serum en gal nauwlettend worden gecontroleerd en de dosis dienovereenkomstig worden aangepast.

Het effect van voedsel op de biologische beschikbaarheid van cholzuur is niet onderzocht. Er bestaat een theoretische kans dat inname van voedsel de biologische beschikbaarheid van cholzuur vergroot en de verdraagbaarheid verbetert. Aanbevolen wordt cholzuur met voedsel in te nemen (zie rubriek 4.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheidsgegevens over het gebruik van cholzuur bij zwangere vrouwen zijn beperkt. Bij vrouwen die cholzuur gebruiken zijn normale zwangerschappen met normale afloop gemeld. De beperkte gegevens van dieronderzoek duiden niet op rechtstreekse reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het gebruik van cholzuur tijdens de zwangerschap kan worden overwogen als de arts van oordeel is dat de voordelen voor de patiënt opwegen tegen het mogelijke risico.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van cholzuur en de metabolieten ervan in de moedermelk. Uit beschikbare gegevens bij dieren blijkt dat cholzuur in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Bij therapeutische doses worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan cholzuur verwaarloosbaar is (zie rubriek 5.2). Cholzuur kan worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding als de arts van oordeel is dat de voordelen voor de patiënt opwegen tegen het mogelijke risico.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van cholzuur op de vruchtbaarheid. Bij therapeutische doses wordt geen effect op de vruchtbaarheid verwacht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Cholzuur heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen bij patiënten (zowel volwassenen als kinderen) die cholzuur toegediend krijgen, zijn over het algemeen licht of matig van ernst; de belangrijkste waargenomen bijwerkingen zijn opgenomen in onderstaande tabel. Ze waren van voorbijgaande aard en waren over het algemeen niet van invloed op de behandeling.

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

Gegevens van klinisch onderzoek wijzen erop dat de bijwerkingen bij patiënten (zowel volwassenen als kinderen) die cholzuur toegediend krijgen over het algemeen licht of matig van ernst zijn; de bijwerkingen zijn opgenomen in onderstaande tabel.

Bijwerkingen worden ingedeeld volgens systeem/orgaanklasse op basis van onderstaande conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De in de literatuur beschreven bijwerkingen met onbekende frequentie zijn ook in onderstaande tabel opgenomen.

Systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA	Voorkeursterm	Frequentie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Lichte perifere neuropathie	Vaak
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Diarree Lichte misselijkheid Lichte reflux Matige diarree Reflux-oesofagitis	Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Geelzucht Verhoogde serumtransaminasen Galstenen	Vaak Niet bekend Niet bekend
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Huidlaesie Pruritus	Vaak Niet bekend
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Malaise	Vaak

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

De in de literatuur beschreven bijwerkingen zijn pruritus en verhoogde serumtransaminasen bij één of twee kinderen die werden behandeld met hoge doses cholzuur; deze bijwerkingen verdwenen echter bij dosisverlaging. Het is ook bekend dat diarree optreedt in gevallen waarbij overmatige doses cholzuur toegediend worden. Galstenen zijn gemeld na langdurige behandeling.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen van symptomatische overdosering (of regimes van overmatige dosering) gemeld, waaronder onbedoelde overdosering. De klinische kenmerken bleven beperkt tot pruritus en diarree. Laboratoriumtests lieten een verhoging van de concentraties van gammaglutamyltransferase (gamma-GT) in serum, transaminasen en galzuur in serum zien. Bij verlaging van de dosering verdwenen de klinische verschijnselen en werden de laboratoriumparameters genormaliseerd.

In het geval van overdosering dient de patiënt te worden gecontroleerd en symptomatisch te worden behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: gal- en levertherapie, galzuurpreparaten, ATC-code: A05AA03

Werkingsmechanisme

Na toediening van cholzuur wordt de galzuursynthese onderdrukt en daalt de concentratie abnormale galzuren sterk of verdwijnt deze bijna volledig. Gelijktijdig met het verdwijnen van atypische galzuurmetabolieten treedt er een consequente daling en normalisering van leverenzymen in het serum

op. De behandeling met oraal ingenomen cholzuur stimuleert de galafvoer en -afscheiding, remt de aanmaak en ophoping van hepatotoxische en cholestatische voorlopers van galzuur en faciliteert de vetabsorptie zonder toxische bijwerkingen bij therapeutische doses.

Farmacodynamische effecten

Bij aangeboren defecten in de primaire galzuursynthese treden congenitale defecten op in de primaire enzymen die verantwoordelijk zijn voor de katalysering van belangrijke reacties in de synthese van cholzuur en chenodeoxycholzuur. In de literatuur zijn meerdere enzymstoornissen beschreven. Enkele van de primaire enzymstoornissen zijn onder meer, maar niet uitsluitend:

- deficiëntie van sterol-27-hydroxylase (gepresenteerd als CTX)
- AMACR-deficiëntie
- CYP7A1-deficiëntie

De behandeling met exogeen cholzuur is bedoeld om fysiologisch galzuur te vervangen in gevallen van aangeboren defecten in de galzuursynthese. Cholzuur is een van de primaire galzuren bij de mens, waarvan essentiële fysiologische functies afhankelijk zijn. Het vervangen van ontbrekend cholzuur heeft als doel de belangrijkste functies van dit galzuur te herstellen; deze bestaan uit lipidetransport in de vorm van gemengde micellen, de activering van co-lipase en de vertering en absorptie van vet, de absorptie van in vet oplosbare vitamines en de inductie van de galafvoer, waardoor cholestase voorkomen wordt.

De farmacodynamische werking van cholzuur bestaat uit de remming van de terugkoppeling van de synthese van biosynthetische producten bestaande uit toxisch partieel galzuur die het gevolg zijn van verstoppingen van de normale route van de galzuursynthese. Cholzuur onderdrukt de galzurbiosynthese door activering van farnesoid X receptor, die de transcriptie van het CYP7A1-gen dat codeert voor cholesterol-7 α -hydroxylase, het snelheidsbepalende enzym in de galzuursynthese, onderdrukt. Bij ieder van de primaire galzuurdeficiënties als gevolg van enzymstoornissen in de biosynthetische route leidt het ontbreken van primaire galzuren tot cholestase en ongereguleerde ophoping van toxische voorlopers van galzuur. De beweegreden voor behandeling met cholzuur is verbetering van de galafvoer en vetabsorptie en herstel van de remming van de fysiologische terugkoppeling van de galzuursynthese, waardoor de aanmaak van voorlopers van toxisch galzuur vermindert.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Onderzoek CAC-91-10-10 (onderzoek naar de pathogenese van leverziekte bij patiënten met aangeboren defecten in het galzuurmetabolisme) werd van 1992 tot 2009 uitgevoerd om de therapeutische werkzaamheid en veiligheid van cholzuur voor de behandeling van patiënten met aangetoonde aangeboren defecten in het galzuurmetabolisme, te beoordelen. Het was een open-label, eenarmig, niet-gerandomiseerd onderzoek. Er namen in totaal 85 patiënten deel aan het klinische onderzoek. Van deze 85 patiënten presenteerden 52 zich met defecten in de primaire galzuursynthese, waaronder de volgende drie enkelvoudige enzymstoornissen:

- deficiëntie van sterol-27-hydroxylase (gepresenteerd als CTX; n=5)
- AMACR-deficiëntie (n=1)
- CYP7A1-deficiëntie (n=1)

In totaal 79 patiënten kregen een behandeling met cholzuur; 49 van deze patiënten leden aan een primaire enzymstoornis.

Onderzoek CAC-002-01 (een open-label, single-centre, niet-gerandomiseerd vervolgonderzoek met cholzuurcapsules bij proefpersonen met aangeboren defecten in de galzuursynthese) was een vervolg op onderzoek CAC-91-10-10 en startte op 1 januari 2010. Het onderzoek werd voltooid op 31 juli 2016. Het had een open-label, eenarmige, niet-gerandomiseerde opzet en in het onderzoek waren hiervoor geschikte proefpersonen opgenomen die eerder cholzuur toegediend hadden gekregen tijdens onderzoek CAC-91-10-10 en CAC-001-01, alsook nieuw gediagnosticeerde proefpersonen. De therapeutische werkzaamheid en veiligheid van de behandeling met cholzuur bij patiënten met

aangeboren defecten in het galzuurmetabolisme werden geëvalueerd. Er namen in totaal 53 patiënten deel aan het klinische onderzoek en deze kregen minstens één dosis cholzuur toegediend; 22 (42%) waren behandelingsnaïef, d.w.z. kregen hun eerste dosis cholzuur tijdens onderzoek CAC-002-01. Van de 53 patiënten die behandeld werden, presenteerden 41 (77%) zich met defecten in de primaire galzuursynthese, waaronder deficiëntie van sterol-27-hydroxylase (gepresenteerd als CTX; n=8) en AMACR-deficiëntie (n=1).

In alle onderzoeken werd een dosis van 10-15 mg/kg/dag toegediend.

De werkzaamheid werd op twee manieren aangetoond:

- a) behandeling met cholzuur leidt tot een verbetering van de leverfunctie, zoals blijkt uit verbeterde leverfunctietestwaarden;
- b) *Fast Atom Bombardment-Mass Spectrometry* (FAB-MS)-gegevens wezen op werkzaamheid doordat werd aangetoond dat behandeling met cholzuur leidde tot onderdrukking van de abnormale galzuurconcentraties in urine die aanvankelijk tot de diagnose leidde.

Van alle patiënten die werden behandeld in onderzoek CAC-91-10-10 presenteerden 49 zich met een enkelvoudige enzymstoornis. In deze groep patiënten was ongeveer een kwart bij de diagnose 6 maanden oud of jonger en was ongeveer een derde tussen 7 en 36 maanden oud. Gemiddeld waren de patiënten in deze subgroep bij aanvang van de behandeling 3 jaar oud en de minimum- en maximumleeftijd waren respectievelijk 0 en 14 jaar.

In onderzoek CAC-002-01 was de gemiddelde leeftijd van patiënten bij aanvang van de behandeling 9,0 jaar, met leeftijden variërend van 0,1 tot 35,6 jaar. Getroffen patiënten presenteren zich vaak met significante comorbiditeit, waaronder aandoeningen van het centrale zenuwstelsel die niet te behandelen zijn door behandeling van de defecten van de gal.

Van 49 patiënten met een enkelvoudige enzymstoornis die werden behandeld in onderzoek CAC-91-10-10 en die in de veiligheidsanalyse waren opgenomen, werd bij 42 ten minste één keer vóór de behandeling en één keer erna de galzuurconcentraties in de urine en de leverfunctie onderzocht; de lengte en het gewicht werden opgenomen in de primaire werkzaamheidsanalyse.

Van de hierboven beschreven 52 patiënten die tijdens de 17 jaar durende onderzoeksperiode betrokken waren bij onderzoek CAC-91-10-10, overleden er zes, was er bij drie geen bewijs van behandeling, stapten er vier uit het onderzoek, waren er tien niet meer te traceren voor vervolgonderzoek en konden bij één patiënt de gegevens niet worden teruggevonden.

Van de hierboven beschreven 41 patiënten die werden behandeld in onderzoek CAC-002-01, stopten 13 patiënten met de behandeling: 8 als gevolg van bijwerkingen, 1 als gevolg van ontbreken/verlies van werkzaamheid, 1 die niet meer te traceren was voor vervolgonderzoek en 3 trokken hun toestemming in.

In onderzoek CAC-91-10-10 toonde de werkzaamheidsanalyse aan dat door de behandeling met cholzuur de uitscheiding van galzuur in de urine bij patiënten met enkelvoudige enzymstoornissen significant verbeterde (d.w.z. afnam). Er werden in individuele defectgroepen ook algemene dalingen in de hoeveelheid atypische galzuren in de urine waargenomen. Bij patiënten met CTX (N=3) waren de galzuren in de urine bij de uitgangssituatie normaal voor 1 patiënt en verhoogd voor 2 patiënten, verhoogd voor alle patiënten bij de slechtste analysewaarde na de behandeling, en normaal bij de beste beoordelingswaarde na de uitgangsmeting voor alle 3 de patiënten. Serumtransaminasen lagen onder de ULN voor 1 patiënt, waren verhoogd (≥ 2 keer de ULN) voor 2 patiënten bij de uitgangssituatie en waren verhoogd voor 2 patiënten bij de slechtste analysewaarde na de uitgangsmeting, maar lagen onder de ULN voor alle 3 de patiënten bij de beste analysewaarde na de behandeling.

De werkzaamheidsanalyse toonde ook aan dat bij behandeling met cholzuur de ALAT- en ASAT-waarden significant verbeterden bij patiënten gestratificeerd naar enkelvoudige enzymstoornissen. Wat

primaire diagnoses betreft, werden er voor individuele defectgroepen verschuivingen in de richting van verbetering van de ALAT- en ASAT-waarden aangetoond.

In onderzoek CAC-002-01 veranderden bij alle patiënten met enkelvoudige enzymstoornissen de galzuren in urine en serumtransaminasen niet significant tussen de uitgangswaarde en de slechtste waarde na de uitgangsmeting. Statistisch significante veranderingen zijn waargenomen in de analyse van galzuren in de urine tussen de uitgangswaarde en de beste waarde na de uitgangsmeting, met aanzienlijke dalingen in uitgesproken, significante en lichte afwijkingen alsook stijgingen in normale spectra. Statistisch significante verbeteringen zijn ook waargenomen in de analyses van serumtransaminasen tussen de uitgangswaarde en de beste waarde na de uitgangsmeting. Lengte en gewicht vertoonden vergelijkbare verbeteringen. De gemiddelde totale bilirubinewaarden bleven stabiel in de analyse van de uitgangswaarde en de slechtste waarde na de uitgangsmeting en daalden in de analyse tussen de uitgangswaarde en de beste waarde na de uitgangsmeting.

In de subgroep van patiënten met CTX (n=8) stapten er 3 over van CAC-91-10-10 die bij aanvang van het onderzoek behandeld werden met cholzuur. De overige 5 patiënten waren behandelingsnaïef. Galzuren in de urine waren normaal voor alle patiënten (100%) bij de uitgangssituatie en de slechtste beoordelingen na de uitgangsmeting, en voor de meeste patiënten (88%) bij de beste beoordeling na de uitgangsmeting; 1 patiënt (12%) had een lichte verhoging van de galzuren in de urine bij de beste beoordeling na de uitgangsmeting. Serumtransaminasen lagen onder de ULN voor de meeste patiënten (71-100%) bij de uitgangssituatie, voor de meeste patiënten (86%) bij de slechtste beoordeling na de uitgangsmeting en voor alle patiënten (100%) bij de beste beoordeling na de uitgangsmeting.

Pediatrische patiënten

De beschreven klinische ervaring is opgedaan met een patiëntenpopulatie met defecten in de primaire galzuursynthese die voornamelijk bestaat uit zuigelingen vanaf de leeftijd van één maand, kinderen en adolescenten.

Overige informatie

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke omstandigheden'. Dit betekent dat, vanwege de zeldzaamheid van de ziekte en om ethische redenen, het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De distributie en de farmacologische effecten van galzuren zoals cholzuur blijven vooral beperkt tot de enterohepatische circulatie, waaronder de darmen, poortader, lever en galwegen.

Oraal toegediend cholzuur wordt geabsorbeerd door passieve diffusie in het hele maagdarmkanaal. Wanneer exogeen cholzuur eenmaal is geabsorbeerd, komt het in de galzuurpool van het lichaam terecht en zal het meerdere cycli enterohepatische circulatie ondergaan. Cholzuur wordt via het portaalbloed naar de lever gevoerd waar het matig wordt gebonden aan albumine. In de lever wordt cholzuur uit het portaalbloed gehaald door middel van meerdere mechanismen, waaronder passieve diffusie en transporters. Binnen de lever wordt cholzuur geamideerd in soortspecifieke delen, met glycine en/of taurine, in een meer hydrofiele, geconjugeerde vorm. Geconjugeerd cholzuur wordt afgescheiden in gal en komt in de dunne darm terecht waar het samen met andere galcomponenten zijn voornaamste spijsverteringsfunctie vervult. Geconjugeerd cholzuur wordt via transporters geabsorbeerd in het ileum en teruggevoerd naar de lever, en doorloopt vervolgens een nieuwe enterohepatische cyclus.

Geconjugeerd cholzuur dat niet in het ileum wordt geabsorbeerd, komt in de dikke darm terecht waar bacterieel metabolisme, voornamelijk deconjugatie en 7-dehydroxylatie, kan optreden.

Gedeconjugeerd cholzuur en desoxycholzuur, het product van 7-dehydroxylatie, worden passief

geabsorbeerd in de dikke darm en via het portaalbloed teruggevoerd naar de lever, waar reconjugatie plaatsvindt. Op deze manier wordt het overgrote deel van de galzuurpool in stand gehouden en zal deze tijdens de voedselinname meerdere cycli doorlopen. Cholzuur dat niet wordt geabsorbeerd, wordt, onveranderd of na dehydroxylatie via bacterieel metabolisme, in de feces uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen formele preklinische veiligheidsonderzoeken uitgevoerd. Gegevens in de literatuur duiden echter niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

In een beperkt aantal onderzoeken is aangetoond dat cholzuur dat gedurende maximaal 26 weken oraal toegediend werd met doses die significant hoger waren dan de therapeutische dosis, bij dieren goed verdragen werd zonder sterfte, zonder effecten op het lichaamsgewicht of de voedselconsumptie en zonder bewijs van significante macroscopische of microscopische bevindingen in de lever. In onderzoek met herhaalde doses waren vaak gemelde effecten van cholzuur gewichtsafname, diarree en leverschade met verhoogde transaminasen hoewel deze geacht worden in verband te staan met de farmacologische effecten van galzuurmetabolisme. Verhoogd levergewicht en galstenen zijn gemeld in onderzoek met herhaalde doses waarbij cholzuur gelijktijdig met cholesterol werd toegediend.

Bij ratten werd een iets verhoogde bloeddruk waargenomen na 30 dagen cholzuur met een dosis van ongeveer vier keer de therapeutische dosis, met een verhoogde vasoconstrictie als reactie op noradrenaline in combinatie met verlaagde concentraties aldosteron en verhoogde concentraties corticosteron, maar er werden geen klinische verschijnselen waargenomen.

Cholzuur is niet mutageen, maar bij gelijktijdige toediening van cholzuur met bekende carcinogenen bleek een toegenomen tumorvorming op te treden ten opzichte van het bekende carcinogeen afzonderlijk. Dit heeft geleid tot de vaststelling dat cholzuur een tumorpromotor is, vermoedelijk als gevolg van de hyperproliferatie van colorectaal epitheel in aanwezigheid van secundaire galzuren.

Bij intraveneuze toediening van een enkelvoudige dosis cholzuur aan drachtige oaien tijdens de late dracht bleek systemische blootstelling aan cholzuur in de foetus op te treden zonder effect op de moeder of de foetussen, afgezien van een verhoogd aantal vroeggeboorten. De relevantie van gegevens van onderzoek bij dieren in verband met de veiligheid van behandeling met cholzuur is onzeker wegens de bekende hoge variabiliteit tussen dieren onderling voor wat betreft galzuurhomeostase. Er is sprake van grote structurele verschillen tussen verschillende diersoorten voor wat betreft galalcoholen en galzuren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Gesilicifeerde microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat

Omhulsel van de 250 mg capsule

Gelatine
Titaniumdioxide (E171)

Drukinkt

Schellakglazuur (E904)
Propyleen Glycol (E1520)
Sterke ammonia (E527)

Kaliumhydroxide (E525)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na openen van de fles dient het geneesmiddel binnen drie maanden te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte 185 ml-fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) inductieverzegeld met een witte kindveilige sluiting van 38 mm bestaande uit een gegroefde schroefdop van HDPE met een inductieverzegelde bescherm laag (karton, was en aluminiumfolie).

Verpakkingsgrootten: 90 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Gebruik bij pediatrische patiënten

Voor zuigelingen en kinderen die geen capsules kunnen slikken, kunnen de capsules geopend worden en kan de inhoud ervan worden vermengd met voedsel. Voor jonge zuigelingen kan de inhoud worden vermengd met flesvoeding voor baby's, afgekolfde moedermelk of fruitpuree en voor peuters en kinderen jonger dan zes jaar met zacht voedsel zoals aardappelpuree of appelmoes. Het mengsel moet onmiddellijk na bereiding worden toegediend. Het vermengen van de inhoud van de geopende capsule is bedoeld om de onaangename smaak ervan te maskeren maar er zijn geen gegevens over de verenigbaarheid of smakelijkheid beschikbaar. De inhoud van de capsule blijft als fijne korrels in de melk of het voedsel aanwezig.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/895/002

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING

20 november 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

<{DD maand JJJ}>

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Frankrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen zes maanden na de toekenning van de vergunning in. Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering in elke lidstaat moet de vergunninghouder met de bevoegde instantie in die lidstaat overeenstemming hebben bereikt over het definitieve voorlichtingsmateriaal. De

vergunninghouder moet ervoor zorgen dat bij de lancering alle artsen die het product naar verwachting zullen gaan voorschrijven worden voorzien van informatie over het juiste en veilige gebruik ervan.

Het voorlichtingsmateriaal voor artsen moet de volgende belangrijke onderdelen bevatten:

- samenvatting van de productkenmerken
- informatie over:
 - het berekenen van de juiste dosis en de noodzaak van instructies aan verzorgers over hoe het middel correct wordt toegediend;
 - symptomen en klachten van overdosering en de behandeling ervan.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de veiligheid en werkzaamheid van Kolbam op de lange termijn voor patiënten die met het middel behandeld worden te controleren, wordt gebruik gemaakt van een patiëntenregister dat wordt beschreven in het risicobeheerplan. Dit register wordt gebruikt ter bewaking van de groeiende hoeveelheid gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid bij de behandeling van aangeboren defecten in de primaire galzuursynthese bij zuigelingen, kinderen, adolescenten en volwassenen als gevolg van een deficiëntie van sterol-27-hydroxylase (gepresenteerd als cerebrotendineuze xanthomatose, CTX), 2- (of α -) methylacyl-CoA-racemase (AMACR) of cholesterol-7 α -hydroxylase (CYP7A1). Er worden verslagen over de voortgang van de werving voor het register met periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's) en jaarlijkse herbeoordelingen ingediend. De voortgang en de resultaten afkomstig uit dit register zullen de basis vormen voor de jaarlijkse herbeoordeling van het baten-ricoprofiel van Kolbam.	- PSUR's - Jaarlijkse herbeoordelingen

BIJLAGE III
ETIKETERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddelen niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING
Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kolbam 50 mg harde capsules
cholzuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 50 mg cholzuur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule.
90 capsules.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Niet kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.
Eenmaal geopend, binnen 3 maanden gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Breng al het ongebruikte geneesmiddel terug naar uw apotheker zodat het kan worden vernietigd.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/895/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Kolbam 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET OP DE FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kolbam 50 mg harde capsules
cholzuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 50 mg cholzuur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule
90 capsules.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Niet kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.
Enmaal geopend, binnen 3 maanden gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Breng al het ongebruikte geneesmiddel terug naar uw apotheker zodat het kan worden vernietigd.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/895/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kolbam 250 mg harde capsules
cholzuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 250 mg cholzuur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule.
90 capsules.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Niet kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.
Eenmaal geopend, binnen 3 maanden gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Breng al het ongebruikte geneesmiddel terug naar uw apotheker zodat het kan worden vernietigd.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/895/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Kolbam 250 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET OP DE FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kolbam 250 mg harde capsules
cholzuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 250 mg cholzuur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule
90 capsules.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Niet kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.
Enmaal geopend, binnen 3 maanden gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Breng al het ongebruikte geneesmiddel terug naar uw apotheker zodat het kan worden vernietigd.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/895/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Kolbam 50 mg harde capsules Kolbam 250 mg harde capsules cholzuur

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Zie rubriek 4.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Kolbam en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Kolbam en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Kolbam bevat cholzuur.

Cholzuur wordt in het lichaam van nature aangemaakt in de lever en is onderdeel van de gal, een vloeistof die de spijsvertering bevordert en vet en vitaminen uit het voedsel absorbeert. Cholzuur bevordert ook de normale groei van kinderen. Patiënten met bepaalde soorten aandoeningen die worden aangeduid als aangeboren defecten in de galzuursynthese kunnen niet op de normale manier cholzuur en gal aanmaken, wat leidt tot de aanmaak en ophoping van abnormale stoffen die potentieel schadelijk voor de lever zijn.

Kolbam wordt gebruikt voor de behandeling van deze ‘aangeboren defecten in de galzuursynthese’. Door het ontbrekende cholzuur te vervangen wordt de aanmaak van normale gal gestimuleerd en de ophoping van de abnormale stoffen in de lever tegengegaan. Bij opgroeiende baby's draagt de behandeling met cholzuur bij aan de normale ontwikkeling van de lever en aan de galcirculatie.

Kolbam kan worden gebruikt vanaf de leeftijd van één maand; patiënten die aan deze aandoeningen lijden, hebben de rest van hun leven behandeling nodig.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt fenobarbital (een middel voor de behandeling van epilepsie). Zie onder ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Tijdens uw behandeling zal uw arts op verschillende tijdstippen diverse bloed- en urineonderzoeken uitvoeren om te zien hoe uw lichaam op dit geneesmiddel reageert en om te bepalen welke dosis u nodig hebt. Als u snel groeit, ziek bent of zwanger bent, dienen frequentere onderzoeken te worden verricht.

Als u lijdt aan familiale hypertriglyceridemie, moet uw arts uw dosis cholzuur mogelijk verhogen.

Uw arts zal u adviseren als u ongeacht om welke reden de behandeling met cholzuur moet stoppen.

Kinderen

De veiligheid en werkzaamheid van cholzuur bij baby's jonger dan één maand zijn niet onderzocht.

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van cholzuur bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Kolbam nog andere geneesmiddelen, of hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Fenobarbital kan ervoor zorgen dat cholzuur niet werkzaam is. Gebruik geen fenobarbital terwijl u met cholzuur behandeld wordt. Zie hierboven onder 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'.

Ciclosporine kan van invloed zijn op de concentraties cholzuur. Als uw arts het nodig acht dat u ciclosporine blijft innemen, zal hij de concentraties galzuur in uw bloed en urine nauwlettend controleren en de dosis cholzuur dienovereenkomstig aanpassen.

Geneesmiddelen voor het verlagen van het cholesterolgehalte in het bloed, zoals colestyramine, colestipol of colesevelam, en bepaalde antacida die aluminium bevatten (bijv. middelen die spijsverteringsklachten verlichten) kunnen van invloed zijn op de absorptie van cholzuur. Uw arts zal u adviseren cholzuur ten minste vijf uur vóór of na inname van het andere geneesmiddel in te nemen.

Dit zijn enkele van de geneesmiddelen die van invloed zijn op de werking van Kolbam:

- oestrogeen
- orale anticonceptiemiddelen
- lipideverlagende geneesmiddelen zoals clofibrat

Deze middelen verhogen de aanmaak van cholesterol in de lever, waardoor cholzuur minder goed werkt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het gebruik van cholzuur tijdens de zwangerschap kan worden overwogen als uw arts van oordeel is dat de voordelen voor u opwegen tegen de mogelijke risico's. Vraag uw arts om advies.

U kunt uw baby borstvoeding blijven geven terwijl u met cholzuur behandeld wordt, aangezien de concentraties in de moedermelk geacht worden te laag te zijn om schadelijk voor uw baby te zijn.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft naar verwachting geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

3. Hoe bewaart u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is gebaseerd op uw lichaamsgewicht (10-15 mg per kg) en wordt eenmaal daags ingenomen als enkelvoudige dosis of tweemaal daags verdeeld over twee doses, één 's morgens en 's avonds. Uw arts zal u vertellen hoeveel capsules u moet innemen en wanneer u deze moet innemen.

Aanbevolen wordt de capsules met voedsel in te nemen, aangezien dit de werkzaamheid van cholzuur ten goede komt en de kans op diarree verkleint.

Gebruik bij kinderen

Voor gebruik bij baby's en kinderen die geen capsules kunnen slikken, draait u de capsule voorzichtig open en voegt u de inhoud in een geschikte schone fles of kom toe aan flesvoeding voor baby's, afgekolfde moedermelk of fruitpuree. Het mengsel moet onmiddellijk na bereiding worden toegediend.

Het vermengen van de inhoud van de geopende capsule is bedoeld om de onaangename smaak van het geneesmiddel te maskeren. De inhoud van de capsule blijft als fijne korrels in de melk of het voedsel aanwezig.

Het is belangrijk de volledige inhoud van de capsule aan de baby of het jonge kind toe te dienen wanneer geen hele capsules kunnen worden gegeven. Probeer uitgespuugd of geweigerd geneesmiddel opnieuw toe te dienen.

Gebruik bij volwassenen

Slik iedere capsule net vóór of na voedselinname heel door met water. Niet op de capsule kauwen. Neem niet meer capsules in dat uw dokter heeft geadviseerd.

Hebt u te veel van dit middel ingenomen?

Het is onwaarschijnlijk dat cholzuur ernstige bijwerkingen veroorzaakt, maar neem contact met uw arts op als u of uw kind meer dan de voorgeschreven hoeveelheid geneesmiddel heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem de volgende dosis in zodra u eraan denkt, zolang dit meer dan twaalf uur vóór de volgende dosis is. Neem nooit een dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Dit middel is bedoeld voor langdurig gebruik. Als u stopt met het gebruik van dit middel kunnen de abnormale stoffen in uw gal zich weer ophopen tot het niveau van voor de behandeling, met als mogelijk gevolg leverschade.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op 10 personen voorkomen)

- brandend maagzuur
- diarree
- zich niet lekker voelen (malaise)
- gele verkleuring van de huid (geelzucht)
- huidlaesies
- misselijkheid
- spelden- en naaldenprikgevoel (lichte perifere neuropathie)

De frequentie van de volgende bijwerkingen is niet bekend (de frequentie kon met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- toename in leverenzymen (serumtransaminasen)
- galstenen
- lichte jeuk (pruritus)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in bijlage V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket op de doos en de fles na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Eenmaal geopend, binnen 3 maanden gebruiken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is cholzuur.
Kolbam 50 mg: elke capsule bevat 50 mg cholzuur.
Kolbam 250 mg: elke capsule bevat 250 mg cholzuur.

- De andere stoffen in dit middel zijn:

Inhoud van de capsule:

- Gesilicifeerde microkristallijne cellulose
- Magnesiumstearaat

Omhulsel van de capsule:

- Gelatine
- Titaniumdioxide (E171)

Kolbam 50 mg bevat ook rood ijzeroxide (E172).

Drukinkt

- Schellakglazuur (E904)
- Propyleen Glycol (E1520)
- Sterke ammonia (E527)
- Kaliumhydroxide (E525)
- Zwart ijzeroxide (E172)

Hoe ziet Kolbam eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Kolbam wordt geleverd in de vorm van harde capsules. Elke capsule bevat een wit poeder. De 50 mg capsules zijn oranje (zwarte opdruk "ASK001" en "50 mg"). De 250 mg capsules zijn wit (zwarte opdruk "ASK002" en "250 mg").
Verpakkingen bevatten 90 capsules.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Frankrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in DD maand JJJJ.

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke omstandigheden waren. Het was tijdens de registratie onmogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>). Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.