

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell bes om å melde enhver mistenkt bivirkninger. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kolbam 50 mg harde kapsler.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 50 mg kolsyre.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

50 mg kapsel: Kapsel av størrelse 2 med en svensk oransje hette (merket med svart skrift "ASK001" og hoveddel (merket med svart skrift "50mg"). Kapslene inneholder hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kolbam er indisert for behandling av medfødte feil i primær gallesyresyntetisering på grunn av mangel på sterol-27-hydroksylase (presentert som cerebrotendinos xantomatose, CTX), mangel på 2- (eller α -) methlacyl-CoA-racemase (AMACR) eller mangel på kolesterol 7 α -hydroksylase (CYP7A1) hos spedbarn, barn og ungdommer fra én måneds alder til 18 år samt voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling må startes og overvåkes av leger, inkludert bareneleger, med erfaring innen behandling av de bestemte manglene.

Dosering

Anbefalt dosering av kolsyre for behandling av medfødte feil i primær gallesyresyntese er 10–15 mg/kg pr. døgn, enten som en daglig enkeltdose eller i oppdelte doser, hos både voksne og pediatriske pasienter. Dosen skal deretter titreres til ønsket effekt, men skal ikke overskride maksimalt 15 mg/kg/døgn.

Hvis dosen som beregnes ikke er et multiplum av 50, skal man velge den nærmeste dosen under maksimalt 15 mg/kg/døgn, så lenge det er tilstrekkelig for å supprimere gallesyrer i urinen. Hvis ikke, skal man velge den neste høyere dosen.

Pasienter skal innledningsvis overvåkes hver 3. måned under det første året, deretter hver 6. måned under de påfølgende tre årene, og deretter årlig. Ved vedvarende mangel på terapeutisk respons ved kolsyre som monoterapi, skal andre behandlingsalternativer overveies, se pkt. 4.4.

Ved behandlingsstart og dosejustering skal gallesyrenivåene i serum og urin overvåkes intensivt ved bruk av egnede analytiske teknikker. Konsentrasjonene av de påfølgende unormale

gallesyremetabolittene som syntetiseres skal bestemmes. Man skal velge den laveste dosen av kolsyre som effektivt reduserer gallesyremetabolitter til så nær null som mulig.

Pasienter som har fått tidligere behandling med andre gallesyrer eller andre kolsyrepreparater skal overvåkes nøye på samme måte ved starten av behandling med Kolbam. Dosen skal justeres tilsvarende, som beskrevet ovenfor.

Leverparametre skal også overvåkes. Samtidig elevasjon av gammaglutamyltransferase (gamma-GT) i serum, alaninaminotransferase (ALAT) i serum og/eller gallesyrer i serum over normale nivåer, kan tyde på overdose. Forbigående elevasjoner av transaminaser ved innledende kolsyrebehandling er observert, og indikerer ikke behov for en dosereduksjon så lenge gamma-GT ikke er elevvert og gallesyrenivåene i serum er dalende eller er i normalt område.

Etter den innledende perioden skal gallesyrenivåer i serum og urin (ved bruk av egnede analytiske teknikker) og leverparametre bestemmes minst årlig, og dosen justeres tilsvarende. Ytterligere eller hyppigere undersøkelser skal gjennomføres for å overvåke behandling under perioder med rask vekst, samtidig sykdom og graviditet (se pkt. 4.6).

Spesielle populasjoner

Pasienter med familiær hypertriglyseridemi

Pasienter med nylig diagnostisert eller en familieanamnese med familiær hypertriglyseridemi forventes å absorbere kolsyre fra tarmene dårlig. Kolsyredosen for pasienter med familiær hypertriglyseridemi må fastslås og justeres ved behov. Det kan bli nødvendig å øke dosen for å suppressere urinsyrenivåer i urin (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerheten og effekten til kolsyre hos én måned gamle nyfødte er ikke fastslått. Det foreligger ingen data.

Eldre pasienter (eldre enn 65 år)

Sikkerheten og effekten til kolsyre hos eldre pasienter er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger ingen data for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Disse pasientene skal imidlertid overvåkes nøye, og kolsyredosen skal titreres individuelt.

Nedsatt leverfunksjon

De fleste pasienter med medfødte feil i gallesyremetabolismen utviste en viss grad nedsatt leverfunksjon ved diagnostiseringen. Hos de fleste pasienter ble den nedsatte nyrefunksjonen bedre eller helt bra med behandling. Dosen med kolsyre skal justeres individuelt.

Det foreligger ingen data om kolsyrebehandling hos pasienter med medfødte feil i gallesyremetabolismen med nedsatt leverfunksjon uten sammenheng med den primære sykdommen. Grunnet mangel på klinisk erfaring hos slike pasienter kan det ikke gis anbefalinger om dosejustering. Pasienter med nedsatt leverfunksjon uten sammenheng med den primære sykdommen som behandles med kolsyre, overvåkes nøye.

Administrasjonsmåte

Det anbefales å ta kolsyre med mat (se pkt. 4.5) på omtrent samme tidspunkt hver dag, om morgenen og/eller kvelden. The capsules should be swallowed whole with water.

Hos spedbarn og barn som ikke kan svelge kapsler, kan kapslene åpnes og innholdet tilsettes i morsmelkerstatning eller juice. Se pkt. 6.6 for mer informasjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk med fenobarbital (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Behandling med kolsyre skal stanses hvis unormal hepatocellulær funksjon, som målt ved bruk av protrombintid, ikke forbedres innen 3 måneder etter start av kolsyrebehandling. En samtidig reduksjon av totale gallesyrenivået i urin skal observeres.

Behandling skal stanses tidligere hvis det finnes tydelige indikatorer på alvorlig leversvikt.

Familiær hypertriglyseridemi

Pasienter med nylig diagnostisert eller en familieanamnese med familiær hypertriglyseridemi kan ha dårlig absorpsjon av kolsyre fra tarmene. Kolsyredosen for pasienter med familiær hypertriglyseridemi må fastslås og justeres ved behov (se pkt. 4.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med kolsyre og samtidig administrerte legemidler eller mat.

Fenobarbital er påvist å øke total omfanget og omsetningen av kolsyre, og har derfor en antagonistisk effekt på den ønskede funksjonen til kolsyre i pasienter. Bruk av fenobarbital hos pasienter behandlet med kolsyre er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Legemiddelinteraksjoner med kolsyre er hovedsakelig forbundet med legemidler som kan forstyrre den enterohepatiske sirkulasjonen av gallesyrer, for eksempel sekvestreringsmidlene kolestyramin, kolestipol eller kolesevelam. Aluminiumsbaserte antacida er påvist å absorbere gallesyrer *in vitro*, og kan forventes å redusere nivåene av kolsyre på samme måte som gallesyresekvestrerende legemidler. Hvis det er nødvendig å bruke et preparat som inneholder ett av disse stoffene, må det tas minst 5 timer før eller etter kolsyre.

Ciklosporin endrer farmakokinetikken til kolsyre ved å hemme leveropptaket og hepatobiliær sekresjon av gallesyrer, samt via dets farmakodynamikk ved å hemme kolesterol-7 α -hydroksylase. Samtidig administrasjon skal unngås. Hvis administrasjon av ciklosporin anses å være nødvendig, skal gallesyrenivåene i serum og urin overvåkes nøye og kolsyredosen justeres tilsvarende.

Østrogener, p-piller og klofibrat (og kanskje andre lipidsenkende substanser) øker kolesterolutskillelse fra leveren og fremmer dannelse av kolesterolgallesten, og kan derfor motvirke effektiviteten til kolsyre. Alle legemidler som inngår i legemiddelindusert kolestase via hemming av transportører kan redusere effektiviteten av kolsyrebehandling ved samtidig administrasjon. I slike tilfeller skal kolsyrenivåene i serum/galle overvåkes nøye, og dosen justeres tilsvarende.

Effekten av mat på biotilgjengeligheten av kolsyre er ikke undersøkt. Det finnes en teoretisk mulighet for at administrasjon av mat kan øke biotilgjengeligheten av kolsyre og forbedre tolerabiliteten. Det er anbefalt å ta kolsyre sammen med mat (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av kolsyre hos gravide kvinner. Graviditeter med normale resultater er rapportert hos kvinner som tar kolsyre.

Begrensede studier på dyr indikerer ikke direkte reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Bruk av kolsyre kan vurderes under graviditet hvis legen anser at fordelene for pasienten overgår den mulige risikoen.

Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av kolsyre og dets metabolitter i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data fra dyr har vist utskillelse av kolsyre i melk (for detaljer se punkt 5.3). Ved terapeutiske doser er det ikke forventet noen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes, siden den ammende kvinnens systemiske eksponering til kolsyre er ubetydelig (se pkt. 5.2). Kolsyre kan brukes under amming hvis legen anser at fordelene for pasienten overgår den mulige risikoen.

Fertilitet

Det er ingen data på effektene av kolsyre på fertilitet. Ved terapeutiske doser forventes ingen effekt på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Kolsyre har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger hos pasienter (både voksne og barn) som får kolsyre er som regel milde til moderate. De viktigste observerte bivirkningene er angitt i tabellen nedenfor. Bivirkningene var forbigående og påvirket, som regel, ikke behandlingen.

Tabell over bivirkninger

Basert på data fra kliniske studier er bivirkninger hos pasienter (både voksne og barn) som får kolsyre, som regel, milde til moderate, og angitt i følgende tabell.

Bivirkninger er rangert etter organklasser, ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ukjente (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Bivirkninger rapportert i litteraturen med ukjent frekvens er også rapportert i følgende tabell.

MedDRA-organklasser	Foretrukket betegnelse	Frekvens
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Mild perifer nevropati	Vanlige
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Diaré	Vanlige
	Mild kvalme	Vanlige
	Mild refluks	Vanlige
	Moderat diaré	Vanlige
	Refluksøsofagitt	Vanlige
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	Gulsott	Vanlige
	Økte serumtransaminaser	Ukjent
	Gallesten	Ukjent
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Hudlesjon	Vanlige
	Pruritus	Ukjent
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Malaise	Vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger rapportert i litteraturen er pruritus og økte serumtransaminaser hos ett eller to barn behandlet med høye doser kolsyre, men disse bivirkningene forsvant ved dosereduksjon. Diaré er også

påvist å oppstå ved overdreven dosering med kolsyre. Gallesten er rapportert etter langvarig behandling.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Episoder med symptomatisk overdosering (eller overdrevent doseringsregime) er rapportert, inkludert utilsiktet overdosering. Kliniske egenskaper var begrenset til pruritus og diaré. Laboratorietester viste elevasjon av gammaglutamyltransferase (gamma-GT), transaminaser og gallesyre konsentrasjoner i serum. Reduksjon av dosen fjernet de kliniske tegnene og korrigerte de unormale laboratorieparametrene.

Ved overdosering skal pasienten overvåkes og behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Galle- og leverbehandling, gallesyrepreparater, ATC-kode: A05AA03

Virkningsmekanisme

Etter administrasjon av kolsyre oppstår en nedregulering av gallesyresyntese, og unormale gallesyrer reduseres sterkt eller forsvinner fullstendig. Samtidig med forsvinning av atypiske gallesyremetabolitter foreligger en vedvarende reduksjon og normalisering av leverenzymene i serum. Behandling med oral kolsyre stimulerer gallestrømning og -sekresjon, hemmer produksjon og akkumulasjon av hepatotoksiske og kolestatisk gallesyreprekursorer, og fremmer fettabsorpsjon uten toksiske bivirkninger ved terapeutiske doser.

Farmakodynamiske effekter

Medfødte feil i primær gallesyresyntese innebærer medfødte defekter i de primære enzymene som står bak katalysering av sentrale reaksjoner i syntesen av kol- og kenodeoksykolsyre. Flere enzymdefekter er beskrevet i litteraturen. Noen av de primære effektene inkluderer, men er ikke begrenset til:

- Mangel på sterol-27-hydroksylase (presentert som CTX)
- Mangel på AMACR
- Mangel på CYP7A1

Behandling med eksogen kolsyre er beregnet på å erstatte fysiologisk gallesyre i tilfeller med medfødte feil i gallesyresyntesen. Kolsyre er en av de primære gallesyrene hos mennesker som sentrale fysiologiske funksjoner avhenger av. Formålet med å erstatte manglende kolsyre er å gjenopprette hovedfunksjonene til denne gallesyren som består av lipidtransport i form av blandede miceller, aktivering av kolipase og fettfordøyelse og -absorpsjon, absorpsjon av fettløselige vitaminer og induksjon av gallestrømning, og slik forhindre kolestase.

Den farmakodynamiske virkningen til kolsyre er feedback-hemming av syntesen av toksiske partielle gallesyrebiosyntese produkter som er en følge av blokkeringer i den normale banen for gallesyresyntese. Kolsyre nedregulerer gallesyrebiosyntese via aktivering av farnesoid X-reseptoren, som undertrykker transkripsjon av CYP7A1-genet som koder kolesterol-7 α -hydroksylase, det hastighetsbegrensende enzymet i gallesyresyntesen. I hver av de primære gallesyremanglene grunnet enzymdefekter i den biosyntetiske banen fører mangel på primære gallesyrer til kolestase og uregulert akkumulasjon av toksiske gallesyreprekursorer. Begrunnelsen for kolsyrebehandling er forbedring av

gallestrømning og fettabsorpsjon og gjenoppretting av en fysiologisk feedback-hemming av gallesyresyntesen, hvilket reduserer produksjonen av toksiske gallesyreprekursorer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Studien CAC-91-10-10, (undersøkelse av patogenesen ved leversykdom hos pasienter med medfødte feil i gallesyremetabolismen) ble utført fra 1992-2009 for å evaluere den terapeutiske effekten og sikkerheten for kolsyre for å behandle pasienter med identifiserte medfødte feil i gallesyremetabolismen. Studien var et åpent, enarmet ikke-randomisert design. Totalt 85 pasienter deltok i den kliniske studien. Av disse 85 pasientene fikk 52 forstyrrelser i primær gallesyresyntese, inkludert følgende 3 enkeltzymer:

- Mangel på sterol-27-hydroksylase (presentert som CTX; n=5)
- Mangel på AMACR (n=1)
- Mangel på CYP7A1 (n=1)

Totalt 79 pasienter fikk kolsyrebehandling. 49 av disse hadde en primær enzymdefekt.

Studien CAC-002-01 (en åpen, enkeltcenter, ikke-randomisert kontinueringsstudie av kolsyrekapsler hos forsøkspersoner med medfødte feil i gallesyresyntesen) var fortsettelsen av studien CAC-91-10-10, og startet den 1. januar 2010. Studien ble fullført den 31. juli i 2016. Den fulgte et åpent, enarmet, ikke-randomisert design og inkluderte egnede forsøkspersoner som tidligere hadde fått kolsyre gjennom CAC-91-10-10 og CAC-001-01 samt nylig diagnostiserte forsøkspersoner. Terapeutisk effekt og sikkerhet for kolsyrebehandling hos pasienter med identifiserte medfødte feil i gallesyremetabolismen ble evaluert. Totalt 53 pasienter deltok i den kliniske studien og fikk minst én dose kolsyre. 22 (42 %) var behandlingsnaive, dvs. at de mottok sin første dose med kolsyre under CAC-002-01-studien. Av de 53 pasientene som ble behandlet, fikk 41 (77 %) forstyrrelser i primær gallesyresyntese, inkludert: mangel på sterol-27-hydroksylase (presentert som CTX; n=8) og mangel på AMACR (n=1).

I alle studier ble en dose på 10–15 mg/kg/døgn administrert.

Effekt ble demonstrert på to måter:

- (a) Behandling med kolsyre fører til forbedret leverfunksjon, som demonstrert via forbedrede leverfunksjonstestverdier.
- (b) FAB-MS-data (Fast-Atom-Bombardment Mass Spectrometry) demonstrerte effekt ved å vise at kolsyrebehandling førte til en suppresjon av de unormale uringallesyrene som først førte til diagnosen.

Av alle pasientene behandlet i studien CAC-91-10-10 utviste 49 pasienter en enkeltenzymdefekt. I denne pasientgruppen var ca. én fjerdedel under eller maks. 6 måneder gamle ved diagnostiseringen, og ca. én tredjedel var mellom 7 og 36 måneder. I gjennomsnitt var pasienter i denne undergruppen 3 år ved behandlingsstart. Minimums- og maksimumsaldrene var henholdsvis 0 og 14 år.

I studien CAC-002-01 var pasientenes gjennomsnittsalder ved studiestart 9 år, med et aldersområde på 0,1 til 35,6 år. Berørte pasienter utviser ofte signifikante komorbiditeter, deriblant svekket sentralnervesystem, som ikke behandles ved å fokusere på effektene fra galledefekten.

Av 49 pasienter med en enkeltenzymdefekt behandlet i studien CAC-91-10-10 og inkludert i sikkerhetsanalysen, hadde 42 minst én før- og etterbehandlingsevaluering av uringallesyrer og leverfunksjonstester samt høyde og vekt inkludert i den primære effektanalysen.

Av de 52 pasientene beskrevet ovenfor som var inkludert i studien CAC-91-10-10 under den 17-årige studieperioden, døde 6, 3 hadde ingen holdepunkter for behandling, 4 avsluttet studien, 10 ble tapt til oppfølging, og hos 1 var datagjenvinning mislykket.

Av de 41 pasientene beskrevet ovenfor som ble behandlet i studien CAC-002-01, ble 13 pasienter seponert: 8 på grunn av bivirkninger, 1 på grunn av manglende / tap av virkning, 1 ble tapt til oppfølgingen og 3 trakk tilbake samtykke.

I studien CAC-91-10-10 viste effektanalysen at behandlingen med kolsyre betraktelig forbedret (dvs. reduserte) utskillelse av uringallesyre hos pasienter med enkeltenzymdefekter. Generelle forbedringer i graden av atypiske uringallesyrer ble også observert i enkelte defektgrupper. Hos pasienter med CTX (N=3) var uringallesyrer ved baseline normal for 1 pasient og forhøyet for 2 pasienter, forhøyet for alle pasienter i den verste analysen etter behandling og normal i den beste vurderingen etter baseline for alle 3 pasienter. Serumtransaminaser var under øvre normalgrense for 1 pasient og forhøyet (≥ 2 ganger øvre normalgrense) for 2 pasienter ved baseline, var forhøyet for 2 pasienter i verste analyse etter baseline, men var under øvre normalgrense for alle 3 pasienter i den beste analysen etter behandling.

Effektanalysen demonstrerte også at behandling med kolsyre signifikant forbedret ALAT- og ASAT-verdier hos pasienter stratifisert av enkeltenzymdefekter. Når det gjaldt primærdiagnoser, ble endringer mot forbedringer i ALAT- og ASAT-verdier vist i enkelte defektgrupper.

I studien CAC-002-01 for det totale antallet pasienter med enkeltenzymdefekter endret ikke uringallesyrer og serumtransaminaser seg signifikant fra baseline til verste verdi etter baseline. Statistisk signifikante endringer ble sett fra baseline til beste analyse etter baseline av uringallesyrer med betydelige reduksjoner i markerte, signifikante og lette avvik samt økninger innenfor de normale spektrene. Det ble også observert statistisk signifikante forbedringer fra baseline til beste analyse etter baseline av serumtransaminaser. Høyde- og vekt viste liknende forbedringer. Gjennomsnittsverdiene av totalt bilirubin forble stabile i analysen av verdien ved baseline til verste verdi etter baseline og var redusert i baseline til beste analyse etter baseline.

Blant undergruppene av pasienter med CTX (n=8) kom 3 pasienter fra CAC-91-10-10 og gikk på kolsyrebehandling ved studiestart. De gjenværende 5 pasientene var behandlingsnaive. Uringallesyreverdiene var normale for alle pasientene (100 %) ved baseline og verste vurderinger etter baseline, og for de fleste pasientene (88 %) ved beste vurdering etter baseline. 1 pasient (12 %) hadde lett forhøyede uringallesyrer ved beste vurdering etter baseline. Serumtransaminaser var under øvre normalgrense for de fleste pasientene (71–100 %) ved baseline og for de fleste pasientene (86 %) ved verste vurdering etter baseline og for alle pasientene (100 %) ved beste vurdering etter baseline.

Pediatrik populasjon

Den rapporterte kliniske erfaringen er fra en pasientpopulasjon med forstyrrelser i primær gallesyresyntese som hovedsakelig inkluderer spedbarn fra én måned, barn og ungdom.

Annen informasjon

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag, noe som innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet av etiske grunner.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon og farmakologiske effekter av gallesyrer som kolsyre er hovedsakelig begrenset til den enterohepatiske sirkulasjonen, hvilket inkluderer tarmen, portalvenen, leveren og gallegangen.

Oralt administrert kolsyre absorberes av passiv diffusjon langs lengden av gastrointestinalkanalen. Når eksogen kolsyre absorberes, går den inn i kroppens gallesyrevolum og gjennomgår flere sykluser av enterohepatisk sirkulasjon. Kolsyre passerer til leveren i portalblodet, der det bindes moderat til albumin. I leveren ekstraheres kolsyre fra portalblodet ved hjelp av en rekke mekanismer, deriblant passiv diffusjon og transportører. I leveren amideres kolsyre i arts spesifikke proporsjoner, med glysin og/eller taurin, til en mer hydrofil, konjugert form. Konjugert kolsyre utskilles i gallen og passerer til tynntarmen der den i kombinasjon med andre komponenter i gallen utfører sin primære fordøyelsesfunksjon. Konjugert kolsyre absorberes i ileum via transportører, passerer tilbake til leveren og går inn i en ny syklus med enterohepatisk sirkulasjon.

All konjugert kolsyre som ikke absorberes i ileum passerer til tykktarmen, der det kan bli utsatt for bakteriell metabolisme, hovedsakelig dekonjugering og 7-dehydroksylering. Dekonjugert kolsyre og deoksykolsyre, produktet av 7-dehydroksylering, absorberes passivt i tynntarmen og transporteres tilbake til leveren i portalblod, der rekonjugering utføres. På denne måten vil mesteparten av gallesyrevolumet bli bevart, og vil bli syklert flere ganger under mating. All kolsyre som ikke absorberes utskilles i feces, enten uendret eller etter dehydroksylering via bakteriell metabolisme.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen formelle prekliniske sikkerhetsstudier er utført, men data fra litteraturen viser ingen spesiell fare for mennesker basert på studier om sikkerhetsfarmakologi, gjentatt dosetoksisitet, gentoksisitet, karsinogent potensiale og reproduksjonstoksisitet.

Et begrenset antall studier har demonstrert at kolsyre administrert oralt i opptil 26 uker ved doser betydelig høyere enn den terapeutiske dosen ble godt tolerert hos dyr uten mortaliteter, uten effekter på kroppsvekt eller matkonsumpsjon og uten holdepunkter for signifikante makroskopiske eller mikroskopiske funn i leveren. I gjentatte dosestudier har hyppig rapporterte effekter av kolsyre inkludert redusert kroppsvekt, diaré og leverskade med økte transaminaser, selv om de anses å være forbundet med de farmakologiske effektene av gallesyremetabolisme. Økt levervekt og gallesten har vært rapportert i gjentatte dosestudier der kolsyre ble administrert samtidig med kolesterol.

En lett økning av blodtrykk ble påvist i rotter etter 30 dager med kolsyre ved ca. 4 ganger den terapeutiske dosen med økte vasokonstriktorresponser på noradrenalin, sammen med reduserte nivåer aldosteron og økt kortikosteron, men det ble ikke observert negative kliniske effekter.

Kolsyre er ikke mutagent, men samtidig administrasjon av kolsyre med kjente karsinogener har vist tumordannelse sammenlignet med kun det kjente karsinogenet. Dette har ført til identifikasjon av kolsyre som en tumorfremmende faktor, ansett å være via hyperproliferasjon av kolorektalt epitel ved forekomst av sekundære gallesyrer.

Intravenøs administrasjon av en enkeltdose med kolsyre til gravide søyer sent i drektigheten utviste systemisk eksponering for kolsyre i fosteret uten effekter på verken moren eller fostrene bortsett fra en økning i premature fødsler. Relevansen av data fra dyr med hensyn til sikkerheten til kolsyrebehandling er uvisst grunnet den kjente høye variabiliteten av gallesyrehomeostase mellom ulike dyr. Alkoholer og gallesyrer i galle viser et bemerkelsesverdig strukturelt mangfold på tvers av ulike dyrearter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Innhold i kapselen

Cellulose, silisifisert mikrokrySTALLINSK
Magnesiumstearat

50 mg kapselskall

Gelatin
Titanidioksid (E171)
Rødt jernoksid (E172)

Trykksverte

Skjellakk (E904)
Propylenglykol (E1520)
Sterk ammoniakkløsning (E527)
Kaliumhydroksid (E525)
Svart jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Når flasken er åpnet, skal legemidlet brukes innen 3 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit 185 ml HDPE-flaske induksjonsforseglet med en 38 mm hvit, barnesikker innkapsling som består av en HDPE-skrukork med spor og induksjonsforseglingskledning (papp, voks og aluminiumsfolie). Pakningsstørrelser: 90 kapsler

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Bruk i den pediatriske populasjonen

Hos spedbarn og barn som ikke kan svelge kapsler, kan kapselen åpnes forsiktig og innholdet blandes med mat. Hos små spedbarn kan innholdet blandes med morsmelkerstatning, utpumpet brystmelk eller fruktpuré, og hos spedbarn og barn under 6 år, blandes med myk mat, for eksempel potetmos eller eplepuré. Blandingen skal administreres umiddelbart etter klargjøring. Blanding av kapslenes innhold har til hensikt å maskere ubehagelig smak som følge av at kapslene åpnes, men det foreligger ikke data vedrørende kompatibilitet eller palatabilitet. Kapslenes innhold forbli fingranulat i melk eller mat.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/13/895/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

20 november 2015

10. OPPDATERINGSDATO

<{DD måned ÅÅÅÅ}>

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell bes om å melde enhver mistenkt bivirkninger. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kolbam 250 mg harde kapsler.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 250 mg kolsyre.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

250 mg kapsel: Kapsel av størrelse 0 med hvit hette (merket med svart skrift "ASK002") og hvit hoveddel (merket med svart skrift "250mg"). Kapslene inneholder et hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Kolbam er indisert for behandling av medfødte feil i primær gallesyresyntetisering på grunn av mangel på sterol-27-hydroksylase (presentert som cerebrotendinøs xantomatose, CTX), mangel på 2- (eller α -) methacyl-CoA-racemase (AMACR) eller mangel på kolesterol 7 α -hydroksylase (CYP7A1) hos spedbarn, barn og ungdommer fra én måneds alder til 18 år samt voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling må startes og overvåkes av leger, inkludert bareneleger, med erfaring innen behandling av de bestemte manglene.

Dosering

Anbefalt dosering av kolsyre for behandling av medfødte feil i primær gallesyresyntese er 10–15 mg/kg pr. døgn, enten som en daglig enkeltdose eller i oppdelte doser, hos både voksne og pediatriske pasienter. Dosen skal deretter titreres til ønsket effekt, men skal ikke overskride maksimalt 15 mg/kg/døgn.

Hvis dosen som beregnes ikke er et multiplum av 50, skal man velge den nærmeste dosen under maksimalt 15 mg/kg/døgn, så lenge det er tilstrekkelig for å supprimere gallesyrer i urinen. Hvis ikke, skal man velge den neste høyere dosen.

Pasienter skal innledningsvis overvåkes hver 3. måned under det første året, deretter hver 6. måned under de påfølgende tre årene, og deretter årlig. Ved vedvarende mangel på terapeutisk respons ved kolsyre som monoterapi, skal andre behandlingsalternativer overveies, se pkt. 4.4.

Ved behandlingsstart og dosejustering skal gallesyrenivåene i serum og urin overvåkes intensivt ved bruk av egnede analytiske teknikker. Konsentrasjonene av de påfølgende unormale

gallesyremetabolittene som syntetiseres skal bestemmes. Man skal velge den laveste dosen av kolsyre som effektivt reduserer gallesyremetabolitter til så nær null som mulig.

Pasienter som har fått tidligere behandling med andre gallesyrer eller andre kolsyrepreparater skal overvåkes nøye på samme måte ved starten av behandling med Kolbam. Dosen skal justeres tilsvarende, som beskrevet ovenfor.

Leverparametre skal også overvåkes. Samtidig elevasjon av gammaglutamyltransferase (gamma-GT) i serum, alaninaminotransferase (ALAT) i serum og/eller gallesyrer i serum over normale nivåer, kan tyde på overdose. Forbigående elevasjoner av transaminaser ved innledende kolsyrebehandling er observert, og indikerer ikke behov for en dosereduksjon så lenge gamma-GT ikke er elevert og gallesyrenivåene i serum er dalende eller er i normalt område.

Etter den innledende perioden skal gallesyrenivåer i serum og urin (ved bruk av egnede analytiske teknikker) og leverparametre bestemmes minst årlig, og dosen justeres tilsvarende. Ytterligere eller hyppigere undersøkelser skal gjennomføres for å overvåke behandling under perioder med rask vekst, samtidig sykdom og graviditet (se pkt. 4.6).

Spesielle populasjoner

Pasienter med familiær hypertriglyseridemi

Pasienter med nylig diagnostisert eller en familieanamnese med familiær hypertriglyseridemi forventes å absorbere kolsyre fra tarmene dårlig. Kolsyredosen for pasienter med familiær hypertriglyseridemi må fastslås og justeres ved behov. Det kan bli nødvendig å øke dosen for å suppressere urinsyrenivåer i urin (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerheten og effekten til kolsyre hos én måned gamle nyfødte er ikke fastslått. Det foreligger ingen data.

Eldre pasienter (eldre enn 65 år)

Sikkerheten og effekten til kolsyre hos eldre pasienter er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger ingen data for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Disse pasientene skal imidlertid overvåkes nøye, og kolsyredosen skal titreres individuelt.

Nedsatt leverfunksjon

De fleste pasienter med medfødte feil i gallesyremetabolismen utviste en viss grad nedsatt leverfunksjon ved diagnostiseringen. Hos de fleste pasienter ble den nedsatte nyrefunksjonen bedre eller helt bra med behandling. Dosen med kolsyre skal justeres individuelt.

Det foreligger ingen data om kolsyrebehandling hos pasienter med medfødte feil i gallesyremetabolismen med nedsatt leverfunksjon uten sammenheng med den primære sykdommen. Grunnet mangel på klinisk erfaring hos slike pasienter kan det ikke gis anbefalinger om dosejustering. Pasienter med nedsatt leverfunksjon uten sammenheng med den primære sykdommen som behandles med kolsyre, overvåkes nøye.

Administrasjonsmåte

Det anbefales å ta kolsyre med mat (se pkt. 4.5) på omtrent samme tidspunkt hver dag, om morgenen og/eller kvelden. The capsules should be swallowed whole with water.

Hos spedbarn og barn som ikke kan svelge kapsler, kan kapslene åpnes og innholdet tilsettes i morsmelkerstatning eller juice. Se pkt. 6.6 for mer informasjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk med fenobarbital (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Behandling med kolsyre skal stanses hvis unormal hepatocellulær funksjon, som målt ved bruk av protrombintid, ikke forbedres innen 3 måneder etter start av kolsyrebehandling. En samtidig reduksjon av totale gallesyrenivået i urin skal observeres.

Behandling skal stanses tidligere hvis det finnes tydelige indikatorer på alvorlig leversvikt.

Familiær hypertriglyseridemi

Pasienter med nylig diagnostisert eller en familieanamnese med familiær hypertriglyseridemi kan ha dårlig absorpsjon av kolsyre fra tarmene. Kolsyredosen for pasienter med familiær hypertriglyseridemi må fastslås og justeres ved behov (se pkt. 4.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med kolsyre og samtidig administrerte legemidler eller mat.

Fenobarbital er påvist å øke total omfanget og omsetningen av kolsyre, og har derfor en antagonistisk effekt på den ønskede funksjonen til kolsyre i pasienter. Bruk av fenobarbital hos pasienter behandlet med kolsyre er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Legemiddelinteraksjoner med kolsyre er hovedsakelig forbundet med legemidler som kan forstyrre den enterohepatiske sirkulasjonen av gallesyrer, for eksempel sekvestreringsmidlene kolestyramin, kolestipol eller kolesevelam. Aluminiumsbaserte antacida er påvist å absorbere gallesyrer *in vitro*, og kan forventes å redusere nivåene av kolsyre på samme måte som gallesyresekvestrerende legemidler. Hvis det er nødvendig å bruke et preparat som inneholder ett av disse stoffene, må det tas minst 5 timer før eller etter kolsyre.

Ciklosporin endrer farmakokinetikken til kolsyre ved å hemme leveropptaket og hepatobiliær sekresjon av gallesyrer, samt via dets farmakodynamikk ved å hemme kolesterol-7 α -hydroksylase. Samtidig administrasjon skal unngås. Hvis administrasjon av ciklosporin anses å være nødvendig, skal gallesyrenivåene i serum og urin overvåkes nøye og kolsyredosen justeres tilsvarende.

Østrogener, p-piller og klofibrat (og kanskje andre lipidsenkende substanser) øker kolesterolutskillelse fra leveren og fremmer dannelse av kolesterolgallesten, og kan derfor motvirke effektiviteten til kolsyre. Alle legemidler som inngår i legemiddelindusert kolestase via hemming av transportører kan redusere effektiviteten av kolsyrebehandling ved samtidig administrasjon. I slike tilfeller skal kolsyrenivåene i serum/galle overvåkes nøye, og dosen justeres tilsvarende.

Effekten av mat på biotilgjengeligheten av kolsyre er ikke undersøkt. Det finnes en teoretisk mulighet for at administrasjon av mat kan øke biotilgjengeligheten av kolsyre og forbedre tolerabiliteten. Det er anbefalt å ta kolsyre sammen med mat (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av kolsyre hos gravide kvinner. Graviditeter med normale resultater er rapportert hos kvinner som tar kolsyre.

Begrensede studier på dyr indikerer ikke direkte reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Bruk av kolsyre kan vurderes under graviditet hvis legen anser at fordelene for pasienten overgår den mulige risikoen.

Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av kolsyre og dets metabolitter i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data fra dyr har vist utskillelse av kolsyre i melk (for detaljer se punkt 5.3). Ved terapeutiske doser er det ikke forventet noen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes, siden den ammende kvinnens systemiske eksponering til kolsyre er ubetydelig (se pkt. 5.2). Kolsyre kan brukes under amming hvis legen anser at fordelene for pasienten overgår den mulige risikoen.

Fertilitet

Det er ingen data på effektene av kolsyre på fertilitet. Ved terapeutiske doser forventes ingen effekt på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Kolsyre har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger hos pasienter (både voksne og barn) som får kolsyre er som regel milde til moderate. De viktigste observerte bivirkningene er angitt i tabellen nedenfor. Bivirkningene var forbigående og påvirket, som regel, ikke behandlingen.

Tabell over bivirkninger

Basert på data fra kliniske studier er bivirkninger hos pasienter (både voksne og barn) som får kolsyre, som regel, milde til moderate, og angitt i følgende tabell.

Bivirkninger er rangert etter organklasser, ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ukjente (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Bivirkninger rapportert i litteraturen med ukjent frekvens er også rapportert i følgende tabell.

MedDRA-organklasser	Foretrukket betegnelse	Frekvens
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Mild perifer nevropati	Vanlige
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Diaré	Vanlige
	Mild kvalme	Vanlige
	Mild refluks	Vanlige
	Moderat diaré	Vanlige
	Refluksøsofagitt	Vanlige
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	Gulsott	Vanlige
	Økte serumtransaminaser	Ukjent
	Gallesten	Ukjent
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Hudlesjon	Vanlige
	Pruritus	Ukjent
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Malaise	Vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger rapportert i litteraturen er pruritus og økte serumtransaminaser hos ett eller to barn behandlet med høye doser kolsyre, men disse bivirkningene forsvant ved dosereduksjon. Diaré er også

påvist å oppstå ved overdreven dosering med kolsyre. Gallesten er rapportert etter langvarig behandling.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Episoder med symptomatisk overdosering (eller overdrevent doseringsregime) er rapportert, inkludert utilsiktet overdosering. Kliniske egenskaper var begrenset til pruritus og diaré. Laboratorietester viste elevasjon av gammaglutamyltransferase (gamma-GT), transaminaser og gallesyre konsentrasjoner i serum. Reduksjon av dosen fjernet de kliniske tegnene og korrigerte de unormale laboratorieparametrene.

Ved overdosering skal pasienten overvåkes og behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Galle- og leverbehandling, gallesyrepreparater, ATC-kode: A05AA03

Virkningsmekanisme

Etter administrasjon av kolsyre oppstår en nedregulering av gallesyresyntese, og unormale gallesyrer reduseres sterkt eller forsvinner fullstendig. Samtidig med forsvinning av atypiske gallesyremetabolitter foreligger en vedvarende reduksjon og normalisering av leverenzymene i serum. Behandling med oral kolsyre stimulerer gallestrømning og -sekresjon, hemmer produksjon og akkumulasjon av hepatotoksiske og kolestatisk gallesyreprekursorer, og fremmer fettabsorpsjon uten toksiske bivirkninger ved terapeutiske doser.

Farmakodynamiske effekter

Medfødte feil i primær gallesyresyntese innebærer medfødte defekter i de primære enzymene som står bak katalysering av sentrale reaksjoner i syntesen av kol- og kenodeoksykolsyre. Flere enzymdefekter er beskrevet i litteraturen. Noen av primærdefektene inkluderer, men er ikke begrenset til:

- Mangel på sterol-27-hydroksylase (presentert som CTX)
- Mangel på AMACR
- Mangel på CYP7A1

Behandling med eksogen kolsyre er beregnet på å erstatte fysiologisk gallesyre i tilfeller med medfødte feil i gallesyresyntesen. Kolsyre er en av de primære gallesyrene hos mennesker som sentrale fysiologiske funksjoner avhenger av. Formålet med å erstatte manglende kolsyre er å gjenopprette hovedfunksjonene til denne gallesyren som består av lipidtransport i form av blandede miceller, aktivering av kolipase og fettfordøyelse og -absorpsjon, absorpsjon av fettløselige vitaminer og induksjon av gallestrømning, og slik forhindre kolestase.

Den farmakodynamiske virkningen til kolsyre er feedback-hemming av syntesen av toksiske partielle gallesyrebiosynteseprodukter som er en følge av blokkeringer i den normale banen for gallesyresyntese. Kolsyre nedregulerer gallesyrebiosyntese via aktivering av farnesoid X-reseptoren, som undertrykker transkripsjon av CYP7A1-genet som koder kolesterol-7 α -hydroksylase, det hastighetsbegrensende enzymet i gallesyresyntesen. I hver av de primære gallesyremanglene grunnet enzymdefekter i den biosyntetiske banen fører mangel på primære gallesyrer til kolestase og uregulert akkumulasjon av toksiske gallesyreprekursorer. Begrunnelsen for kolsyrebehandling er forbedring av

gallestrømning og fettabsorpsjon og gjenoppretting av en fysiologisk feedback-hemming av gallesyresyntesen, hvilket reduserer produksjonen av toksiske gallesyreprekursorer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Studien CAC-91-10-10, (undersøkelse av patogenesen ved leversykdom hos pasienter med medfødte feil i gallesyremetabolismen) ble utført fra 1992-2009 for å evaluere den terapeutiske effekten og sikkerheten for kolsyre for å behandle pasienter med identifiserte medfødte feil i gallesyremetabolismen. Studien var et åpent, enarmet ikke-randomisert design. Totalt 85 pasienter deltok i den kliniske studien. Av disse 85 pasientene fikk 52 forstyrrelser i primær gallesyresyntese, inkludert følgende 3 enkeltzymer:

- Mangel på sterol-27-hydroksylase (presentert som CTX; n=5)
- Mangel på AMACR (n=1)
- Mangel på CYP7A1 (n=1)

Totalt 79 pasienter fikk kolsyrebehandling. 49 av disse hadde en primær enzymdefekt.

Studien CAC-002-01, (en åpen, enkeltcenter, ikke-randomisert kontinueringsstudie av kolsyrekapsler hos forsøkspersoner med medfødte feil i gallesyresyntesen) var fortsettelsen av studien CAC-91-10-10, og startet den 1. januar 2010. Studien ble fullført den 31. juli i 2016. Den fulgte et åpent, enarmet, ikke-randomisert design og inkluderte egnede forsøkspersoner som tidligere hadde fått kolsyre gjennom CAC-91-10-10 og CAC-001-01 samt nylig diagnostiserte forsøkspersoner. Terapeutisk effekt og sikkerhet for kolsyrebehandling hos pasienter med identifiserte medfødte feil i gallesyremetabolismen ble evaluert. Totalt 53 pasienter deltok i den kliniske studien og fikk minst én dose kolsyre. 22 (42 %) var behandlingsnaive, dvs. at de mottok sin første dose med kolsyre under CAC-002-01-studien. Av de 53 pasientene som ble behandlet, fikk 41 (77 %) forstyrrelser i primær gallesyresyntese, inkludert: mangel på sterol-27-hydroksylase (presentert som CTX; n=8) og mangel på AMACR (n=1).

I alle studier ble en dose på 10–15 mg/kg/døgn administrert.

Effekt ble demonstrert på to måter:

- (a) Behandling med kolsyre fører til forbedret leverfunksjon, som demonstrert via forbedrede leverfunksjonstestverdier.
- (b) FAB-MS-data (Fast-Atom-Bombardment Mass Spectrometry) demonstrerte effekt ved å vise at kolsyrebehandling førte til en suppresjon av de unormale uringallesyrene som først førte til diagnosen.

Av alle pasientene behandlet i studien CAC-91-10-10 utviste 49 pasienter en enkeltenzymdefekt. I denne pasientgruppen var ca. én fjerdedel under eller maks. 6 måneder gamle ved diagnostiseringen, og ca. én tredjedel var mellom 7 og 36 måneder. I gjennomsnitt var pasienter i denne undergruppen 3 år ved behandlingsstart. Minimums- og maksimumsaldrene var henholdsvis 0 og 14 år.

I studien CAC-002-01 var pasientenes gjennomsnittsalder ved studiestart 9 år, med et aldersområde på 0,1 til 35,6 år. Berørte pasienter utviser ofte signifikante komorbiditeter, deriblant svekket sentralnervesystem, som ikke behandles ved å fokusere på effektene fra galledefekten.

Av 49 pasienter med en enkeltenzymdefekt behandlet i studien CAC-91-10-10 og inkludert i sikkerhetsanalysen, hadde 42 minst én før- og etterbehandlingsevaluering av uringallesyrer og leverfunksjonstester samt høyde og vekt inkludert i den primære effektanalysen.

Av de 52 pasientene beskrevet ovenfor som var inkludert i studien CAC-91-10-10 under den 17-årige studieperioden, døde 6, 3 hadde ingen holdepunkter for behandling, 4 avsluttet studien, 10 ble tappt til oppfølging, og hos 1 var datagjenvinning mislykket.

Av de 41 pasientene beskrevet ovenfor som ble behandlet i studien CAC-002-01, ble 13 pasienter seponert: 8 på grunn av bivirkninger, 1 på grunn av manglende / tap av virkning, 1 ble tappt til oppfølgingen og 3 trakk tilbake samtykke.

I studien CAC-91-10-10 viste effektanalysen at behandlingen med kolsyre betraktelig forbedret (dvs. reduserte) utskillelse av uringallesyre hos pasienter med enkeltenzymdefekter. Generelle forbedringer i graden av atypiske uringallesyrer ble også observert i enkelte defektgrupper. Hos pasienter med CTX (N=3) var uringallesyrer ved baseline normal for 1 pasient og forhøyet for 2 pasienter, forhøyet for alle pasienter i den verste analysen etter behandling og normal i den beste vurderingen etter baseline for alle 3 pasienter. Serumtransaminaser var under øvre normalgrense for 1 pasient og forhøyet (≥ 2 ganger øvre normalgrense) for 2 pasienter ved baseline, var forhøyet for 2 pasienter i verste analyse etter baseline, men var under øvre normalgrense for alle 3 pasienter i den beste analysen etter behandling.

Effektanalysen demonstrerte også at behandling med kolsyre signifikant forbedret ALAT- og ASAT-verdier hos pasienter stratifisert av enkeltenzymdefekter. Når det gjaldt primærdiagnoser, ble endringer mot forbedringer i ALAT- og ASAT-verdier vist i enkelte defektgrupper.

I studien CAC-002-01 for det totale antallet pasienter med enkeltenzymdefekter endret ikke uringallesyrer og serumtransaminaser seg signifikant fra baseline til verste verdi etter baseline. Statistisk signifikante endringer ble sett fra baseline til beste analyse etter baseline av uringallesyrer med betydelige reduksjoner i markerte, signifikante og lette avvik samt økninger innenfor de normale spektrene. Det ble også observert statistisk signifikante forbedringer fra baseline til beste analyse etter baseline av serumtransaminaser. Høyde- og vekt viste liknende forbedringer. Gjennomsnittsverdiene av totalt bilirubin forble stabile i analysen av verdien ved baseline til verste verdi etter baseline og var redusert i baseline til beste analyse etter baseline.

Blant undergruppene av pasienter med CTX (n=8) kom 3 pasienter fra CAC-91-10-10 og gikk på kolsyrebehandling ved studiestart. De gjenværende 5 pasientene var behandlingsnaive. Uringallesyreverdiene var normale for alle pasientene (100 %) ved baseline og verste vurderinger etter baseline, og for de fleste pasientene (88 %) ved beste vurdering etter baseline. 1 pasient (12 %) hadde lett forhøyede uringallesyrer ved beste vurdering etter baseline. Serumtransaminaser var under øvre normalgrense for de fleste pasientene (71–100 %) ved baseline og for de fleste pasientene (86 %) ved verste vurdering etter baseline og for alle pasientene (100 %) ved beste vurdering etter baseline.

Pediatrik populasjon

Den rapporterte kliniske erfaringen er fra en pasientpopulasjon med forstyrrelser i primær gallesyresyntese som hovedsakelig inkluderer spedbarn fra én måned, barn og ungdom.

Annen informasjon

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag, noe som innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet av etiske grunner.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon og farmakologiske effekter av gallesyrer som kolsyre er hovedsakelig begrenset til den enterohepatiske sirkulasjonen, hvilket inkluderer tarmen, portalvenen, leveren og gallegangen.

Oralt administrert kolsyre absorberes av passiv diffusjon langs lengden av gastrointestinalkanalen. Når eksogen kolsyre absorberes, går den inn i kroppens gallesyrevolum og gjennomgår flere sykluser av enterohepatisk sirkulasjon. Kolsyre passerer til leveren i portalblodet, der det bindes moderat til albumin. I leveren ekstraheres kolsyre fra portalblodet ved hjelp av en rekke mekanismer, deriblant passiv diffusjon og transportører. I leveren amideres kolsyre i artspesifikke proporsjoner, med glysin og/eller taurin, til en mer hydrofil, konjugert form. Konjugert kolsyre utskilles i gallen og passerer til tynntarmen der den i kombinasjon med andre komponenter i gallen utfører sin primære fordøyelsesfunksjon. Konjugert kolsyre absorberes i ileum via transportører, passerer tilbake til leveren og går inn i en ny syklus med enterohepatisk sirkulasjon.

All konjugert kolsyre som ikke absorberes i ileum passerer til tykktarmen, der det kan bli utsatt for bakteriell metabolisme, hovedsakelig dekonjugering og 7-dehydroksylering. Dekonjugert kolsyre og deoksykolsyre, produktet av 7-dehydroksylering, absorberes passivt i tynntarmen og transporteres tilbake til leveren i portalblod, der rekonjugering utføres. På denne måten vil mesteparten av gallesyrevolumet bli bevart, og vil bli syklert flere ganger under mating. All kolsyre som ikke absorberes utskilles i feces, enten uendret eller etter dehydroksylering via bakteriell metabolisme.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen formelle prekliniske sikkerhetsstudier er utført, men data fra litteraturen viser ingen spesiell fare for mennesker basert på studier om sikkerhetsfarmakologi, gjentatt dosetoksitet, gentoksitet, karsinogent potensiale og reproduksjonstoksitet.

Et begrenset antall studier har demonstrert at kolsyre administrert oralt i opptil 26 uker ved doser betydelig høyere enn den terapeutiske dosen ble godt tolerert hos dyr uten mortaliteter, uten effekter på kroppsvekt eller matkonsumpsjon og uten holdepunkter for signifikante makroskopiske eller mikroskopiske funn i leveren. I gjentatte dosestudier har hyppig rapporterte effekter av kolsyre inkludert redusert kroppsvekt, diaré og leverskade med økte transaminaser, selv om de anses å være forbundet med de farmakologiske effektene av gallesyremetabolisme. Økt levervekt og gallesten har vært rapportert i gjentatte dosestudier der kolsyre ble administrert samtidig med kolesterol.

En lett økning av blodtrykk ble påvist i rotter etter 30 dager med kolsyre ved ca. 4 ganger den terapeutiske dosen med økte vasokonstriktorresponser på noradrenalin, sammen med reduserte nivåer aldosteron og økt kortikosteron, men det ble ikke observert negative kliniske effekter.

Kolsyre er ikke mutagent, men samtidig administrasjon av kolsyre med kjente karsinogener har vist tumordannelse sammenlignet med kun det kjente karsinogenet. Dette har ført til identifikasjon av kolsyre som en tumorfremmende faktor, ansett å være via hyperproliferasjon av kolorektalt epitel ved forekomst av sekundære gallesyrer.

Intravenøs administrasjon av en enkeltdose med kolsyre til gravide søyer sent i drektigheten utviste systemisk eksponering for kolsyre i fosteret uten effekter på verken moren eller fostrene bortsett fra en økning i premature fødsler. Relevansen av data fra dyr med hensyn til sikkerheten til kolsyrebehandling er uvisst grunnet den kjente høye variabiliteten av gallesyrehomeostase mellom ulike dyr. Alkohol og gallesyrer i galle viser et bemerkelsesverdig strukturelt mangfold på tvers av ulike dyrearter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Innhold i kapselen

Cellulose, silisifisert mikrokrySTALLINSK
Magnesiumstearat

250 mg kapselskall

Gelatin
Titanidioksid (E171)

Trykksverte

Skjllakk (E904)
Propylenglykol (E1520)
Sterk ammoniakkløsning (E527)
Kaliumhydroksid (E525)
Svart jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Når flasken er åpnet, skal legemidlet brukes innen 3 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit 185 ml HDPE-flaske induksjonsforseglet med en 38 mm hvit, barnesikker innkapsling som består av en HDPE-skrukork med spor og induksjonsforseglingskledning (papp, voks og aluminiumsfolie). Pakningsstørrelser: 90 kapsler

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Bruk i den pediatriske populasjonen

Hos spedbarn og barn som ikke kan svelge kapsler, kan kapselen åpnes forsiktig og innholdet blandes med mat. Hos små spedbarn kan innholdet blandes med morsmelkerstatning, utpumpet brystmelk eller fruktpuré, og hos spedbarn og barn under 6 år, blandes med myk mat, for eksempel potetmos eller eplepuré. Blanding skal administreres umiddelbart etter klargjøring. Blanding av kapslenes innhold har til hensikt å maskere ubehagelig smak som følge av at kapslene åpnes, men det foreligger ikke data vedrørende kompatibilitet eller palatabilitet. Kapslenes innhold forbli fingranulat i melk eller mat.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/13/895/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

20 november 2015

10. OPPDATERINGSDATO

<{DD måned ÅÅÅÅ}>

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT
GRUNNLAG**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Frankrike

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før lansering i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen bli enig med den kompetente autoriteten i det medlemslandet angående det endelige utdanningsmaterialet. Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre ved lansering at alle leger som forventes å foreskrive legemidlet har informasjon om riktig og sikker bruk av legemidlet.

Legens utdanningsmateriale skal inneholde følgende sentrale elementer:

- Preparatomtale
- Informasjon om:

- Beregning av riktig dose og behovet for å instruere pleiere om riktig administrasjon av legemidlet
- Symptomer og tegn på en overdose og administrasjon av denne.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Å overvåke langvarig sikkerhet og effekt hos pasienter behandlet med Kolbam fra et pasientregister der informasjon er reflektert i risikohåndteringsplanen. Registeret overvåker akkumulerte data om effekt og sikkerhet i behandling av medfødte feil i primær gallesyresyntese hos spedbarn, barn, ungdom og voksne grunnet mangel på sterol 27-hydroksylase (presentert som cerebrotendinøs xantomatose, CTX), 2-(eller α -) metylacyl-CoA-racemase (AMACR) og kolesterol-7 α -hydroksylase (CYP7A1). Rapporter om rekrutteringsprogress i registeret sendes inn med PSUR og årlige revurderinger. Progress og resultater fra registeret danner grunnlaget for den årlige revurderingen av fordels-/risikoprofilen for Kolbam.	- PSUR - Årlige revurderinger

Utgått markedsføringstillatelse

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

Utgått . markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kolbam 50 mg hard kapsel
kolsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 50 mg kolsyre

3 LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hard kapsel.
90 kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Skal ikke tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Bruk innen 3 måneder etter åpning.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel skal returneres til apoteket for destruksjon.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/895/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kolbam 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kolbam 50 mg harde kapsler
kolsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 50 mg kolsyre

3 LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hard kapsel.
90 kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Skal ikke tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Bruk innen 3 måneder etter åpning.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel skal returneres til apoteket for destruksjon.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/895/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kolbam 250 mg hard kapsel
kolsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 250 mg kolsyre

3 LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hard kapsel.
90 kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Skal ikke tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Bruk innen 3 måneder etter åpning.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel skal returneres til apoteket for destruksjon.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/895/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kolbam 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kolbam 250 mg harde kapsler
kolsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 250 mg kolsyre

3 LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hard kapsel.
90 kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Skal ikke tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Bruk innen 3 måneder etter åpning.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel skal returneres til apoteket for destruksjon.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/895/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG
Utgått markedsføringstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Kolbam 50 mg harde kapsler Kolbam 250 mg harde kapsler

kolsyre

▼ Dette legemidlet er underlagt særli overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Kolbam er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Kolbam
3. Hvordan du bruker Kolbam
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kolbam
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Kolbam er og hva det brukes mot

Kolbam inneholder en substans som kalles kolsyre.

I kroppen produseres kolsyre naturlig i leveren og er en del av gallen, en væske som hjelper fordøyelsen og absorberer fett og vitaminer fra maten. Kolsyre fremmer også normal vekst hos barn. Pasienter med enkelte typer tilstander kalt medfødte feil i gallesyntesen kan ikke produsere kolsyre og galle normalt, noe som fører til produksjon og oppsamling av unormale substanser som kan være skadelige for leveren.

Kolbam brukes til å behandle disse "medfødte feilene i gallesyresyntesen". Ved å erstatte den manglende kolsyren stimulerer den produksjon av normal galle og bidrar til å forhindre oppsamling av de unormale substansene i leveren. Hos voksende spedbarn bidrar behandling med kolsyre til den normale utviklingen av leveren og gallesirkulasjonssystemet.

Kolbam kan brukes fra én måneds alder, og pasienter med disse tilstandene må behandles resten av livet.

2. Hva du må vite før du bruker Kolbam

Bruk ikke Kolbam

- dersom du er allergisk overfor kolsyre eller noen av innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du tar fenobarbital (et legemiddel brukt for epilepsi). Se under "Andre legemidler og Kolbam".

Advarsler og forsiktighetsregler

Under behandlingen kan legen ta forskjellige blod- og urinprøver ved ulike tidspunkt for å se hvordan kroppen takler legemidlet, og for å bidra til å bestemme hvilken dose du trenger. Hyppigere tester er påkrevd hvis du vokser raskt, hvis du er syk eller hvis du er gravid.

Hvis du har en tilstand kalt familiær hypertriglyseridemi, kan legen bli nødt til å øke kolsyredosen din.

Legen vil gi beskjed hvis du må stanse behandling med kolsyre av en eller annen grunn.

Barn

Kolsyre er ikke undersøkt med hensyn til sikkerhet og effekt hos spedbarn på under én måned.

Eldre

Kolsyre er ikke undersøkt med hensyn til sikkerhet og effekt hos eldre over 65 år.

Andre legemidler og Kolbam

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Fenobarbital kan gjøre at kolsyren ikke fungerer. Ikke ta fenobarbital mens du bruker kolsyre. Se over "Bruk ikke Kolbam".

Ciklosporin kan påvirke nivåene av kolsyre. Hvis legen anser at du må fortsette å ta ciklosporin, vil han eller hun overvåke nivåene av galle syrer i blodet ditt og urinen din nøye og justere kolsyredosen tilsvarende.

Legemidler for å senke kolesterolnivåene i blodet, for eksempel kolestyramin, kolestipol eller kolesevelam og enkelte syrenøytraliserende midler som inneholder aluminium (f.eks. legemidler mot fordøyelsesproblemer) kan påvirke absorpsjonen av kolsyre. Legen kan gi deg beskjed om å ta kolsyre minst 5 timer før eller etter inntak av det andre legemidlet.

Følgende er noen av legemidlene som kan påvirke måten Kolbam fungerer på:

- østrogen,
- p-piller,
- lipidsenkende legemidler, for eksempel klofibrat

Disse øker kolesterolproduksjon i leveren og gjør dermed at kolsyren ikke fungerer skikkelig.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Bruk av kolsyre kan vurderes under graviditet hvis legen anser at fordelene for deg overgår den mulige risikoen. Rådfør deg med lege.

Du kan fortsette å amme barnet ditt mens du behandles med kolsyre, siden nivåene i brystmelk anses å være for lave til å skade barnet ditt.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet forventes ikke å påvirke evnen din til å kjøre og bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Kolbam

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalt dose er basert på din kroppsvekt (10–15 mg pr. kg) tatt enten som en enkeltdose, én gang daglig, eller delt inn i to doser, én om morgenen og én om kvelden. Legen forteller deg hvor mange kapsler du skal ta, og når du skal ta kapslene.

Det anbefales å ta kapslene med mat, siden dette kan bidra til å gjøre kolsyren mer effektiv og reduserer sannsynligheten for diaré.

Bruk hos barn

Hos spedbarn og barn som ikke kan svelge kapsler, må du åpne kapselen ved å vri den forsiktig og tilsette innholdet i melkeerstatning, utpumpet brystmelk eller fruktpuré i en egnet ren beholder. Blandingen skal gis umiddelbart etter klargjøring.

Denne blandingen av kapselinnholdet og mat skal maskere ubehagelig smak fra legemidlet. Kapslenes innhold forblir fingranulat i melk eller mat.

Det er viktig å gi alt innholdet i kapselen til spedbarn eller små barn hvis de ikke kan få hele kapsler. Hvis noe av dosen spyttes ut eller avvises, må du prøve å påse at den gis på nytt.

Bruk hos voksne

Svelg hver kapsel hel med vann, enten rett før eller rett etter mat. Ikke tygg kapselen. Ikke ta flere kapsler enn det legen har fortalt deg.

Hvis du tar for mye av Kolbam

Det er ikke sannsynlig at kolsyre forårsaker alvorlige bivirkninger, men du må rådføre deg med lege hvis du eller barnet ditt har tatt mer enn den foreskrevne mengden.

Dersom du har glemt å ta Kolbam

Ta neste dose så snart du husker det, så lenge det er mer enn 12 timer til neste dose. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Kolbam

Dette legemidlet er beregnet på langvarig bruk. Hvis du slutter å ta det, kan de unormale substansene i gallen samles opp igjen til nivåene før behandlingen ble startet, og potensielt skade leveren din.

Spør lege eller sykepleier hvis du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- halsbrann (gastroøsofagal refluks)
- diaré
- sykdomsfølelse
- gulfarging av huden (gulsott)
- hudlesjoner
- mild kvalme
- følelse av prikking og stikking (mild perifer nevropati)

Bivirkninger med ukjent frekvens (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- Økning av leverenzymmer (serumtransaminaser)
- Gallesten
- Lett kløe (pruritus)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Kolbam

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flaskeetiketten etter "Utløpsdato/EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Bruk innen 3 måneder etter åpning.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Kolbam

- Virkestoffet er kolsyre.
Kolbam 50 mg: Hver kapsel inneholder 50 mg kolsyre.
Kolbam 250 mg: Hver kapsel inneholder 250 mg kolsyre.

- Andre innholdsstoffer er:

Innhold i kapselen:

- Silisifisert mikrokrystallinsk cellulose
- Magnesiumstearat

Kapselskall:

- Gelatin
- Titanidioksid (E171)

Kolbam 50 mg inneholder også rødt jernoksid (E172).

Trykksverte

- Skjellakk (E904)
- Propylenglykol (E1520)
- Sterk ammoniakkløsning (E527)
- Kaliumhydroksid (E525)
- Svart jernoksid (E172)

Hvordan Kolbam ser ut og innholdet i pakningen

Kolbam leveres som harde kapsler. Hver kapsel inneholder et hvitt pulver. De 50 mg kapslene er oransje (merket med svart skrift "ASK001" og "50mg"). De 250 mg kapslene er hvite (merket med svart skrift "ASK002" og "250mg").

Pakninger som inneholder 90 kapsler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Retrophin Europe Limited

Palmerston House
Fenian Street
Dublin 2, Irland
info@retrophin.com

Tilvirker

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Frankrike

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert: DDmånedÅÅÅÅ.

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Det finnes også koblinger til andre nettsteder om sjeldne sykdommer og behandlinger

Utvalgt markedsføringstillatelse