

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ 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**

Chenodeoxycholic acid Leadiant 250 mg harde capsules

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke harde capsule bevat 250 mg chenodeoxycholzuur.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Harde capsule

Capsule maat 0, 21,7 mm lang met gele huls en oranje dop, gevuld met een wit, samengeperst poeder.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Chenodeoxycholic acid Leadiant is geïndiceerd voor de behandeling van aangeboren defecten van de primaire galzuursynthese wegens deficiëntie van sterol-27-hydroxylase (wat zich aandient als cerebrotendineuze xanthomatose (CTX)) bij baby's, kinderen en adolescenten van 1 maand tot 18 jaar en volwassenen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling moet worden opgestart en gecontroleerd door artsen met ervaring in het behandelen van CTX of aangeboren defecten van primaire galzuursynthese.

Tijdens de initiatie van de behandeling en dosisaanpassing moet de concentratie van serumcholestanol en/of galalcoholen in urine om de 3 maanden worden gecontroleerd tot metabole controle en daarna jaarlijks. De laagste dosis chenodeoxycholzuur die de concentratie van serumcholestanol en/of galalcoholen in de urine doeltreffend vermindert tot binnen het normale bereik moet worden gekozen. De leverfunctie moet ook worden gemonitord. Gelijktijdige verhoging van leverenzymen boven de normale waarde kan wijzen op een overdosis. Na de initiatieperiode moeten cholestanol, galalcoholen in urine en leverfunctie minimaal jaarlijks worden bepaald, en moet de dosering dienovereenkomstig worden aangepast (zie rubriek 4.4). Aanvullende of meer frequente onderzoeken moeten wellicht worden ondernomen om de therapie te controleren tijdens perioden van snelle groei, gelijktijdige ziekte en zwangerschap (zie rubriek 4.6).

In geval van aanhoudend uitblijven van therapeutische respons op chenodeoxycholzuur als monotherapie moeten andere behandelingsopties worden overwogen.

## Dosering

### *Volwassenen*

De startdosering bij volwassenen is 750 mg/dag, verdeeld over drie doses, mits dit voldoende is om de concentratie serumcholestanol en/of galalcoholen in de urine te normaliseren. De dagelijkse dosering kan vervolgens stapsgewijs telkens met 250 mg worden verhoogd tot maximaal 1 000 mg/dag indien de concentratie serumcholestanol en/of galalcoholen in de urine verhoogd blijven.

### *Pediatrische patiënten (1 maand-18 jaar)*

De startdosering bij kinderen is 5 mg/kg/dag verdeeld over drie doses. Wanneer de berekende dosis geen veelvoud van 250 mg is, moet de dichtstbijzijnde dosis onder het maximum van 15 mg/kg/dag worden gekozen, mits deze voldoende is om de concentratie serumcholestanol en/of de galalcoholen in de urine te normaliseren.

### *Pasgeborenen van minder dan een maand oud*

De veiligheid en werkzaamheid bij pasgeborenen van minder dan een maand oud zijn niet vastgesteld. Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar (zie rubriek 4.8).

### *Vergeten dosis*

Als er een dosis wordt vergeten, moet de patiënt de volgende dosis op het geplande tijdstip innemen. Er mag geen dubbele dosis worden ingenomen om de vergeten dosis in te halen.

### *Speciale populaties*

#### Oudere patiënten ( $\geq 65$ jaar)

Aanpassing van de dosis is niet nodig.

#### Nierfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met een nierfunctiestoornis. Deze patiënten dienen echter zorgvuldig te worden gecontroleerd en de dosis individueel getitreerd.

#### Leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met een leverfunctiestoornis. Deze patiënten dienen echter zorgvuldig te worden gecontroleerd en de dosis individueel getitreerd.

## Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Capsules Chenodeoxycholic acid Leadiant kunnen worden ingenomen met of zonder voedsel. De harde capsules moeten in hun geheel worden ingenomen met voldoende water op ongeveer hetzelfde tijdstip iedere dag.

Voor zuigelingen en kinderen die geen capsules kunnen doorslikken, kunnen de capsules zorgvuldig worden geopend en kan de inhoud worden toegevoegd aan een natriumbicarbonaatoplossing van 8,4%, zie rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Monitoring

Na de initiatiefase moeten cholestanol, galalcoholen in urine en de leverfunctie minimaal jaarlijks worden bepaald, en moet de dosering dienovereenkomstig worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Aanvullende of meer frequente onderzoeken moeten wellicht worden uitgevoerd om de therapie te controleren tijdens perioden van snelle groei, gelijktijdige ziekte en zwangerschap (zie rubriek 4.6).

#### Gelijktijdige toediening van chenodeoxycholzuur met andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening met ciclosporine, sirolimus, fenobarbital wordt niet aanbevolen, zie rubriek 4.5 voor meer informatie.

Colestipol of antacida die aluminiumhydroxide en/of smectiet bevatten, moeten ofwel 2 uur voor of 2 uur na de inname van chenodeoxycholzuur worden ingenomen; zie rubriek 4.5 voor meer informatie.

Chenodeoxycholzuur moet ofwel een uur voorafgaand aan colestyramine worden ingenomen of 4-6 uur erna; zie rubriek 4.5 voor meer informatie.

Gelijktijdige toediening met orale anticonceptiva wordt niet aanbevolen, zie rubriek 4.5 voor meer informatie. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen een doeltreffende anticonceptiemethode te gebruiken, zie rubriek 4.6 voor meer informatie.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Bij patiënten met CTX zijn geen interactie-onderzoeken met chenodeoxycholzuur en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen uitgevoerd.

#### Colestipol en antacida

Chenodeoxycholzuur mag niet samen worden toegediend met colestipol of antacida die aluminiumhydroxide en/of smectiet (aluminiumoxide) bevatten, aangezien deze preparaten in de darm binden met de werkzame stof van chenodeoxycholzuur en op die manier de resorptie en werkzaamheid ervan verhinderen. Indien het nodig is om een geneesmiddel in te nemen dat een van deze werkzame stoffen bevat, moet dit 2 uur voor of 2 uur na de inname van chenodeoxycholzuur worden ingenomen.

#### Colestyramine

Chenodeoxycholzuur mag niet samen met colestyramine worden toegediend, omdat dit laatste bindt met het chenodeoxycholzuur in de darm en op die manier de resorptie en werkzaamheid ervan verhindert. Indien het nodig is om colestyramine in te nemen, dan moet chenodeoxycholzuur ofwel een uur voorafgaand aan colestyramine worden ingenomen of 4-6 uur erna.

#### Ciclosporine en sirolimus

Van ciclosporine is aangetoond dat het de synthese van chenodeoxycholzuur vermindert door remming van CYP27A1 en verhoging van de activiteit van HMG-CoA-reductase. Een vergelijkbaar effect op CYP27A1, zij het bij hogere doses, wordt ook waargenomen met sirolimus. Gelijktijdige toediening van chenodeoxycholzuur met ciclosporine of sirolimus moet worden vermeden. Indien toediening van ciclosporine of sirolimus noodzakelijk wordt geacht, dient de concentratie galalcoholen in serum en urine nauwlettend te worden opgevolgd en de dosis chenodeoxycholzuur overeenkomstig aangepast.

#### Fenobarbital

Gelijktijdige toediening van chenodeoxycholzuur met fenobarbital verhoogt HMG-CoA-reductase en neutraliseert dus een van de farmacodynamische effecten van chenodeoxycholzuur bij CTX. Indien toediening van fenobarbital noodzakelijk wordt geacht, dient de concentratie galalcoholen in serum en urine nauwlettend te worden opgevolgd en de dosis chenodeoxycholzuur overeenkomstig aangepast.

## Orale anticonceptiva

De toediening van orale anticonceptiva vermindert de poolomvang van chenodeoxycholzuur. Orale anticonceptiva kunnen daarom het onderliggende tekort verergeren en de doeltreffendheid van chenodeoxycholzuur in CTX tegenwerken. Gelijktijdige toediening met orale anticonceptiva wordt niet aanbevolen.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen een doeltreffende anticonceptiemethode te gebruiken. Het gebruik van orale anticonceptiva wordt niet aanbevolen bij patiënten die chenodeoxycholzuur nemen, zie rubriek 4.5 voor meer informatie.

#### Zwangerschap

Bij patiënten met CTX en hoge cholestanol is aangetoond dat ze negatieve uitkomsten hebben tijdens de zwangerschap. Twee voorvallen van intra-uteriene sterfte bij een moeder met CTX zijn gerapporteerd in de literatuur. Twee zwangerschappen bij moeders met CTX resulteerden in prematuren met tekenen van intra-uteriene groeivertraging worden ook vermeld in de literatuur. Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van chenodeoxycholzuur bij zwangere vrouwen. De resultaten uit dieronderzoek duiden op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Chenodeoxycholzuur wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of chenodeoxycholzuur/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Chenodeoxycholic acid Ladiant moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Chenodeoxycholic acid Ladiant is een endogeen galzuur dat als vervangingstherapie wordt gebruikt en het heeft naar verwachting bij therapeutische doses geen effect op de vruchtbaarheid.

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

Chenodeoxycholzuur heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen bij patiënten (zowel volwassenen als kinderen) die chenodeoxycholzuur krijgen, zijn over het algemeen licht tot matig ernstig van aard; de belangrijkste reacties die zijn waargenomen, staan in de onderstaande tabel aangegeven. De gebeurtenissen waren van voorbijgaande aard en hadden geen invloed op de therapie.

### Tabellarische lijst met bijwerkingen

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse met behulp van de volgende 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 ( $< 1/10\,000$ ) niet bekend (kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Constipatie	niet bekend
Lever- en galaandoeningen	Bijwerkingen van de lever	niet bekend

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In twee niet-interventionele onderzoeken met chenodeoxycholzuur werden in totaal drie bijwerkingen gemeld bij drie van de 63 patiënten (veiligheidspopulatie). De drie bijwerkingen waren alle niet-ernstig. Eén geval van lichte intermitterende constipatie deed zich voor bij een volwassene en een ander voorval bij een kind. Eén geval van leverbijwerkingen deed zich voor bij een twee weken oude zuigeling gediagnosticeerd met CTX en wordt besproken in de onderstaande rubriek.

### Pediatrische patiënten

In twee niet-interventionele onderzoeken met chenodeoxycholzuur werden in totaal 14 pediatrische patiënten met CTX behandeld met chenodeoxycholzuur: 1 zuigeling (0 tot  $< 2$  jaar), 6 kinderen (2 tot  $< 12$  jaar) en 7 adolescenten (12 tot  $< 18$  jaar). Alle pediatrische patiënten kregen 15 mg/kg/dag als hun startdosering.

De enige ingeschreven zuigeling ontwikkelde verhoogde leverfunctietests binnen zes weken na de start van de behandeling. De leverfunctie van de zuigeling normaliseerde na tijdelijk staken van de behandeling met chenodeoxycholzuur. De suppletie van chenodeoxycholzuur werd opnieuw opgestart met een lagere dosis van 5 mg/kg/dag en werd zonder verdere complicaties aangehouden.

Dit geval van leverbijwerkingen bij een zuigeling ging gepaard met meerdere versturende variabelen, zoals een gelijktijdige parechovirusinfectie, gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de leverfunctie aantasten (aciclovir en fenobarbital) en de aanwezigheid van hyperbilirubinemie invloed bij de geboorte.

De gepresenteerde veiligheidsinformatie voor leverbijwerkingen is afgeleid van pediatrische patiënten. Wegens de zeldzaamheid van CTX is de beschikbare literatuur niet voldoende om een verschil te detecteren in de veiligheid van chenodeoxycholzuur bij verschillende pediatriche leeftijdsgroepen of tussen pediatriche patiënten en volwassenen.

### 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 wordt gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Het potentieel voor schade door een overdosis wordt als zeer laag beschouwd, omdat ophoping van chenodeoxycholzuur onwaarschijnlijk is wegens een efficiënt endogeen mechanisme van eliminatie en uitscheiding.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: gal- en levertherapie, galzuren en derivaten, ATC-code: A05AA01

#### Werkingsmechanisme

Exogeen chenodeoxycholzuur wordt gebruikt als vervangingstherapie om de feedbackremming te herstellen die was verloren gegaan door het tekort aan/de afwezigheid van endogeen chenodeoxycholzuur. In CTX resulteert een defect in het CYP27A1-gen in deficiëntie van het mitochondriaal enzym sterol-27-hydroxylase. Deze deficiëntie blokkeert de synthese van primaire galzuren via de klassieke (neutrale weg) en de alternatieve (zure) weg. Cholinezuur wordt echter nog gevormd via een alternatieve microsomale weg. Het uiteindelijke resultaat is een totale galzuurpool met een ernstig tekort aan chenodeoxycholzuur maar relatief verrijkt met cholinezuur.

In CTX veroorzaakt een tekort aan chenodeoxycholzuur een gebrek aan feedback van cholesterol-7- $\alpha$ -hydroxylase (CYP7A1) en HMG-CoA-reductase, met als gevolg een verhoogde productie van atypische galzuren, galalcoholen en cholestanol, wat resulteert in de pathologische gevolgen van de aandoening. Exogene vervanging met chenodeoxycholzuur remt CYP7A1 (via nucleaire receptor FXR) en HMG-CoA-reductase, waardoor de feedback-remming wordt hersteld.

De primaire farmacodynamische effecten van chenodeoxycholzuur zijn:

1. Verminderde productie van cholesterol: reduceert serumcholestanol (actie op HMG-CoA-reductase).
2. Verminderde productie van cholestanol: reduceert serumcholestanol (actie op HMG-CoA-reductase en CYP7A1).
3. Verminderde productie van atypische galalcoholen en galzuren: door herstel van feedback-remming van de primaire galzuursynthese (actie op CYP7A1).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Werkzaamheid en veiligheid werden onderzocht in twee retrospectieve onderzoeken in twee centra in Europa. De gemiddelde leeftijd van de patiëntenpopulatie in het cruciale onderzoek was met 25,8 jaar jonger dan de populatie van gemiddeld 35 jaar in het ondersteunende onderzoek, wat ook de mate van invaliditeit in de twee cohorten voorafgaand aan de start van de behandeling weerspiegelde: het ondersteunende onderzoek had een hogere invaliditeitscore bij de baseline.

In het cruciale onderzoek CDCA-STUK-15-001 was behandeling van CTX-patiënten met chenodeoxycholzuur 750-1 000 mg/dag bij volwassenen of 5-15 mg/kg/dag bij zuigelingen en kinderen geassocieerd met een statistisch significante afname van de gemiddelde serumspiegels van cholestanol vanaf de baseline tot na de baseline in de gehele populatie en in de twee subgroepen van patiënten met leeftijd < 21 jaar of  $\geq 21$  jaar bij de eerste behandeling. De concentratie van galalcoholen in de urine nam af. Schaalscores voor neurologische handicap (Rankin en EDSS) stabiliseerden of verbeterden ten opzichte van het klinische huidige bezoek bij respectievelijk 84,6% en 76,9% van de patiënten. De gemiddelde Rankin- en EDSS-scores vertoonden een zeer kleine stijging (verslechtering) vanaf de baseline tot het klinische huidige bezoek met  $0,08 \pm 0,74$  en  $0,27 \pm 1,24$  in de gehele populatie en deze stijging was niet statistisch significant. Er was een statistisch significante ( $p = 0,04$ ) verbetering (daling) van  $-0,31 \pm 0,48$  van de gemiddelde Rankin-score in de subgroep van < 21 jaar.

Klachten en verschijnselen van de ziekte verbeterden of stabiliseerden bij de meerderheid van de patiënten in de loop van het onderzoek. Diarree verdween bij 100% (23/23 patiënten) van de patiënten die dit symptoom hadden bij de baseline. Er was een oplossing, verbetering of stabilisatie bij 88,9% (16/18) van de patiënten met een cognitieve stoornis. Epilepsie verdween bij 100% (3/3 patiënten) en polyneuropathie stabiliseerde of verbeterde bij 100% (11/11). Piramidale dysfunctie verbeterde of

stabiliseerde bij 60% (10/15) en cerebellaire dysfunctie bij 88,7% (12/14). Psychiatrische stoornis loste op, verbeterde of stabiliseerde bij 85,7% (6/7) van de patiënten. Parkinsonsymptomen, een zeldzame ziektemanifestatie/-associatie die zich slechts bij 2 patiënten tijdens het verloop van het onderzoek voordeed, reageerden echter niet.

In het ondersteunende onderzoek CDCA-STRCH-CR-14-001 was de behandeling van CTX-patiënten met chenodeoxycholzuur 750 mg/dag tijdens een mediane duur van 5,75 jaar geassocieerd met een statistisch significante afname van de gemiddelde serumspiegels van cholestanol vanaf de baseline tot elk post-baseline bezoek. De gemiddelde concentraties van 7 $\alpha$ -hydroxy-4-cholesten-3-one daalden aanzienlijk tussen de baseline en de post-baseline-bezoeken 1 en 2. De concentraties van vitamine D en PTH namen af van de baseline tot beide bezoeken na behandeling en de gemiddelde pyruvaatconcentraties namen af van de baseline tot het eerste bezoek na behandeling. Rankin- en EDSS-scores bleven stabiel bij respectievelijk 61,5% en 50% van de patiënten, maar er was een algemene verslechtering van de gemiddelde score ten opzichte van de baseline. Verhogingen van de botmineraaldichtheid (Z-score) werden waargenomen ter hoogte van de lumbale wervelkolom tijdens beide bezoeken na behandeling en ter hoogte van de totale heup tijdens bezoek 2 na behandeling. Klachten en verschijnselen van de ziekte bleven stabiel bij de meeste patiënten. Diarree verbeterde of verdween bij 64,3% van de patiënten die dit symptoom hadden bij de baseline.

Geen van de patiënten had behandelinggerelateerde bijwerkingen en chenodeoxycholzuur vertoonde een bevredigend veiligheidsprofiel met betrekking tot de vaste veiligheidslaboratoriumparameters (hematologie en klinische chemie).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Gegevens alleen beschikbaar in de volwassen populatie.

Chenodeoxycholzuur is een endogeen galzuur bij mensen, dat strikt wordt gereguleerd door de secretie ervan in de gal via exporterpompen en detoxificatie door sulfatering. Naast sulfatering kan galzuur ook worden gedetoxificeerd door glucuronidering.

Chenodeoxycholzuur dat oraal wordt toegediend wordt in de dunne darm geabsorbeerd. De resorptie is niet compleet. Een klein deel van het chenodeoxycholzuur wordt in de feces uitgescheiden.

Na resorptie in de darm is het galzuur vrijwel volledig geconjugeerd aan de aminozuren glycine en taurine, waarna het wordt uitgescheiden in de gal.

In de darm worden chenodeoxycholzuur en het glycine- of taurineconjugaat door bacteriën afgebroken. Deconjugatie resulteert in vrij galzuur, oxidatie in 7-ketolithocholzuur en lithocholzuur (3 $\alpha$ -hydroxycholzuur) wordt gevormd door eliminatie van de 7-hydroxygroep. Waar 7-ketolithocholzuur gedeeltelijk in het colon en in de lever kan worden omgevormd in chenodeoxycholzuur en ursodeoxycholzuur (3 $\alpha$ -, 7 $\beta$ -dihydroxycholzuur), wordt lithocholzuur slechts in geringe mate geabsorbeerd en bijgevolg grotendeels uitgescheiden in de feces.

De biologische halfwaardetijd van chenodeoxycholzuur is ongeveer 4 dagen.

De resorptie van chenodeoxycholzuur is variabel (29%-84%). Na behandeling met chenodeoxycholzuur wordt de endogene synthese van de primaire galzuren, cholinezuur en chenodeoxycholzuur geremd.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er zijn geen formele preklinische veiligheidsonderzoeken uitgevoerd, maar de gegevens uit de literatuur duiden niet op een speciaal risico voor mensen gebaseerd op conventionele onderzoeken naar toxiciteit bij enkelvoudige dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.



Knaagdieren en primatensoorten missen de efficiënte sulfateringscapaciteit voor de conjugatie van lithocholzuur waardoor hepatotoxiciteit kon worden aangetoond. Daarentegen voorkomt lithocholzuursulfaatconjugatie bij de mens openlijke hepatotoxiciteit, zoals vastgesteld in toxiciteitsproeven bij dieren na herhaalde dosering.

### Reproductietoxiciteit

Onderzoeken naar ontwikkelingstoxiciteit bij ratten, hamsters en primaten toonden een afwezigheid van teratogene effecten aan. In onderzoeken bij resusapen en bavianen werd aangetoond dat toediening van chenodeoxycholzuur aan drachtige dieren (5-120 mg/kg/dag voor resusapen, 18-38 mg/kg/dag voor bavianen) een leverpathologie in de ontwikkelende foetus produceerde. Pathologische effecten op bijnieren en nieren werden ook gezien bij foetussen van resusapen. Maternale effecten bij resusapen, maar niet bij bavianen, omvatten diarree, braken, gewichtsverlies en reductie van de voedselinname.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Inhoud capsule

Maïszetmeel  
Magnesiumstearaat  
Watervrij colloïdaal silicium

#### Capsulehuls

Gelatine  
Titaandioxide (E 171)  
Chinolinegeel (E 104)  
Erytrosine (E 127)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Dit geneesmiddel vereist geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Capsules zijn verpakt in blisters van polyvinylchloride (PVC) verzegeld met aluminiumfolie en verpakt in kartonnen dozen.

Verpakkingsgrootte: 100 harde capsules

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

### Patiënten die geen capsules kunnen doorslikken

Voor kinderen (1 jaar tot 11 jaar), adolescenten (12 jaar tot 18 jaar) en volwassenen die geen capsules kunnen doorslikken en/of een dosering lager dan 250 mg moeten innemen, kan de capsule worden geopend en kan de inhoud worden toegevoegd aan 25 ml natriumbicarbonaatoplossing van 8,4% (1 mmol/ml) en gemengd om een suspensie te produceren die 10 mg/ml chenodeoxycholzuur bevat.

Voor zuigelingen (1 maand tot 11 maanden) kan de capsule worden geopend en kan de inhoud worden toegevoegd aan 50 ml natriumbicarbonaatoplossing van 8,4% (1 mmol/ml) en gemengd om een suspensie te produceren die 5 mg/ml chenodeoxycholzuur bevat.

De werkzame stof zelf zal worden opgelost in de natriumbicarbonaatoplossing en het zal op een suspensie lijken omdat niet alle componenten van de inhoud van de capsule afzonderlijk zullen oplossen. De suspensie vormt zich relatief gemakkelijk en is klaar wanneer er geen klonten of poeder meer zichtbaar zijn.

De verkregen suspensie bevat 22,9 mg natrium per ml. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die op een gecontroleerd natriumdiet staan.

Het wordt aanbevolen dat deze suspensie in de apotheek wordt bereid en dat instructies worden gegeven aan de ouders over hoe de suspensie moet worden toegediend.

De suspensie moet in een glazen fles worden bewaard. Niet in de koelkast of vriezer bewaren. De suspensie is gedurende maximaal 7 dagen stabiel.

De apotheek moet u orale doseerspuiten met een geschikt volume en gepaste gradering bezorgen voor het toedienen van de suspensie. De juiste volumes moeten bij voorkeur op de orale spuit worden gemarkeerd.

De arts moet informatie verstrekken over de te ontvangen dosis op basis van het gewicht van het kind. Het doseringsbereik bij pediatrische patiënten (1 maand tot 18 jaar) is 5-15 mg/kg per dag (zie rubriek 4.2).

Verdere informatie vindt u aan het einde van de bijsluiters onder '*De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg*'.

### Verwijdering

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

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

Leadiant GmbH  
Liebherrstr. 22  
80538 München  
Duitsland  
Telefoon: +49 (0)89 4111 595 00  
Fax: +49 (0) 89 4111 595 25  
E-mail: info@leadiantbiosciences.com

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

EU/1/16/1110/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10/04/2017

Datum van laatste verlenging:

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING 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(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Pharmaloop S.L.  
C/Bolivia, no 15  
Polígono Industrial Azque  
Alcalá de Henares  
Madrid 28806  
Spanje

## **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 HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen 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)**

De vergunninghouder voert de verplichte 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-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP 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.

**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:

<b>Beschrijving</b>	<b>Uiterste datum</b>
Om langetermijngegevens van de veiligheid en werkzaamheid te verzamelen bij patiënten behandeld met chenodeoxycholzuur, zal de vergunninghouder de resultaten indienen van een studie die is afgeleid van een register van patiënten met aangeboren afwijkingen van de primaire galzuursynthese wegens sterol-27-hydroxylasedeficiëntie bij baby's, kinderen en adolescenten van 1 maand tot 18 jaar en bij volwassenen.	Studieresultaten – periodieke veiligheidsverslagen en jaarlijkse herbeoordelingen

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Chenodeoxycholic acid Leadiant 250 mg harde capsules  
chenodeoxycholzuur

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke capsule bevat 250 mg chenodeoxycholzuur.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN****4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

100 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING****10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

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

Leadiant GmbH  
Liebherrstr. 22  
80538 München  
Duitsland

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

EU/1/16/1110/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Chenodeoxycholic acid Leadiant

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE**

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Chenodeoxycholic acid Leadiant 250 mg harde capsules  
chenodeoxycholzuur

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Leadiant GmbH

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Chenodeoxycholic acid Ledian 250 mg harde capsules** Chenodeoxycholzuur

▼ 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 gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- 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 een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Chenodeoxycholic acid Ledian 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 Chenodeoxycholic acid Ledian en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Capsules Chenodeoxycholic acid Ledian bevatten een stof genaamd chenodeoxycholzuur. Deze stof wordt gewoonlijk door de lever uit cholesterol geproduceerd. Het is onderdeel van de gal, een vloeistof die helpt bij de vertering van vetten en vitaminen uit voedsel. Patiënten met een zeldzame aandoening die cerebrotendineuze xanthomatose (CTX) heet, kunnen geen chenodeoxycholzuur aanmaken en dit veroorzaakt een ophoping van vetafzettingen op verschillende plaatsen in het lichaam. Dit kan schade aan de getroffen plaatsen veroorzaken.

Capsules Chenodeoxycholic acid Ledian behandelen CTX door het chenodeoxycholzuur te vervangen, wat de opbouw van de vetafzetting voorkomt.

Capsules Chenodeoxycholic acid Ledian kunnen worden gebruikt vanaf de leeftijd van één maand en patiënten met CTX zullen voor de rest van hun leven behandeling nodig hebben.

#### **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.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Chenodeoxycholzuur mag alleen worden gebruikt onder medisch toezicht. Tijdens uw behandeling zal uw arts bloed- en urinetesten uitvoeren om uw reactie op dit geneesmiddel te controleren, en uw dosis aanpassen wanneer dat nodig is. Als u snel groeit, een ziekte heeft (als u bijvoorbeeld leverproblemen heeft) of als u zwanger bent, kan het nodig zijn om deze tests vaker uit te voeren. Uw arts zal u adviseren als u om welke reden dan ook de behandeling met chenodeoxycholzuur moet stoppen.

**Baby's (jonger dan één maand oud)**

De veiligheid en werkzaamheid van chenodeoxycholzuur is niet onderzocht bij baby's die jonger zijn dan één maand oud.

**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Chenodeoxycholic acid Ladiant nog andere geneesmiddelen, heeft 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.

De volgende geneesmiddelen kunnen invloed hebben op de concentraties van chenodeoxycholzuur:

- ciclosporine en sirolimus (geneesmiddelen die worden gebruikt om het immuunsysteem te onderdrukken)
- fenobarbital (een geneesmiddel tegen epilepsie)

Als uw arts het noodzakelijk vindt dat u ciclosporine, sirolimus of fenobarbital gebruikt, zal hij of zij de resultaten van de bloed- en urinetesten zorgvuldig controleren en de dosis chenodeoxycholzuur aanpassen, indien nodig.

Orale voorbehoedsmiddelen (anticonceptiva) kunnen invloed hebben op de wijze waarop chenodeoxycholzuur werkt, waardoor dit middel minder doeltreffend wordt. Het gebruik van orale anticonceptiva terwijl u chenodeoxycholzuur gebruikt wordt afgeraden. Bespreek met uw arts welke anticonceptiemethoden voor u geschikt zijn.

De volgende geneesmiddelen kunnen het effect van chenodeoxycholzuur verminderen:

- colestyramine, colestipol (zogenaamde galzuursequestranten)
- geneesmiddelen voor de behandeling van maagzuur (antacida) die aluminiumhydroxide en/of smectiet (aluminiumoxide) bevatten

Als u colestyramine moet gebruiken, neem dan chenodeoxycholzuur ofwel één uur voorafgaand aan colestyramine of 4-6 uur erna.

Voor colestipol of geneesmiddelen tegen maagzuur: neem deze 2 uur voor of 2 uur na het innemen van chenodeoxycholzuur.

Neem contact op met uw arts als u een van deze geneesmiddelen gebruikt.

**Zwangerschap**

Het gebruik van chenodeoxycholzuur tijdens de zwangerschap wordt afgeraden. Er kan een risico zijn voor uw ongeboren baby. Denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

**Borstvoeding**

Het is niet bekend of chenodeoxycholzuur in de moedermelk terechtkomt. Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of wilt geven. Uw arts zal u dan helpen beslissen of u met de borstvoeding moet stoppen of dat u met de inname van Chenodeoxycholic acid Ladiant moet stoppen, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met Chenodeoxycholic acid Ladiant voor de moeder in overweging moeten worden genomen.

**Anticonceptie bij vrouwen**

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken terwijl ze chenodeoxycholzuur gebruiken. Orale (via de mond) anticonceptiva worden afgeraden (zie 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?'). Bespreek met uw arts welke anticonceptiemethoden voor u geschikt zijn.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Van chenodeoxycholzuur wordt niet verwacht dat het uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen aantast.

### **3. Hoe gebruikt 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.

De gebruikelijke startdosering voor volwassenen is één capsule van 250 mg driemaal daags. De maximale dosering is één capsule van 250 mg viermaal daags. De capsules moeten in hun geheel worden ingeslikt met water op ongeveer hetzelfde tijdstip iedere dag. De capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Uw arts kan besluiten om uw dosering te verhogen. Dit hangt af van hoe uw lichaam op de behandeling reageert. Uw arts zal u vertellen hoeveel capsules u moet gebruiken en wanneer u de capsules moet innemen.

#### **Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar (vanaf één maand tot 18 jaar)**

Bij baby's, kinderen en jongeren tot 18 jaar zal de dosis worden berekend op basis van het gewicht van het kind. De startdosering wordt berekend op 5 mg per kilogram (kg) lichaamsgewicht per dag. De maximum dosering voor kinderen bedraagt 15 mg per kg per dag. De arts zal beslissen hoe vaak en wanneer uw kind de dosis/doses moet nemen om de totale dagelijkse dosis te verkrijgen. Uw arts kan besluiten om de dosering te wijzigen. Dit hangt af van hoe uw kind op de behandeling reageert.

Voor baby's, kinderen en personen die geen capsules kunnen doorslikken en/of een dosis lager dan 250 mg moeten innemen, kan een capsule worden geopend en de inhoud worden gemengd met een natriumbicarbonaatoplossing van 8,4%. De werkzame stof wordt opgelost in de natriumbicarbonaatoplossing. Omdat niet alle inhoud van de capsule volledig zal oplossen wordt het een mengsel (suspensie). Dit mengsel kan door uw apotheek bereid en aan u verstrekt worden. Het mengsel moet worden verstrekt in een glazen fles en kan maximaal 7 dagen worden bewaard. Bewaar het mengsel niet in de koelkast of de vriezer. Uw arts of apotheker geeft u instructies over hoeveel van het mengsel uw kind moet nemen en hoe vaak. Het mengsel bevat natrium; vertel het uw arts als u op een gecontroleerd natriumdiet staat.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Chenodeoxycholzuur veroorzaakt waarschijnlijk geen ernstige bijwerkingen. U dient contact op te nemen met uw arts voor advies als u of uw kind meer dan de voorgeschreven hoeveelheid heeft gebruikt.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Sla de vergeten dosis over en neem uw volgende dosis op het normale tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Dit geneesmiddel is voor langdurig gebruik. Stop niet met het gebruik van chenodeoxycholzuur zonder er eerst over te spreken met uw arts. Het is mogelijk dat uw symptomen verergeren als u stopt met het gebruik van dit geneesmiddel.

Heeft 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.

#### **Bijwerkingen met onbekende frequentie (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)**

- constipatie (verstopping)
- leverproblemen

### **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 [aanhangsel 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 de doos en de blisterverpakking na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze 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 chenodeoxycholzuur. Elke capsule bevat 250 mg chenodeoxycholzuur.
- De andere stoffen zijn:  
Inhoud capsule: maïszetmeel, magnesiumstearaat, watervrij colloïdaal silicium  
Capsulehuls: gelatine, titaandioxide (E 171), chinolinegeel (E 104), erytrosine (E 127)

#### **Hoe ziet Chenodeoxycholic acid Leadiant eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Chenodeoxycholic acid Leadiant wordt verstrekt als harde capsules maat 0 met een lengte van 21,7 mm. De capsules bestaan uit een gele huls en een oranje dop en zijn gevuld met een wit, samengeperst poeder.

Chenodeoxycholzuur is verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 100 harde capsules.

#### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Leadiant GmbH  
Liebherrstr. 22  
80538 München  
Duitsland  
E-mail: [info@leadiantbiosciences.com](mailto:info@leadiantbiosciences.com)

#### **Fabrikant**

Pharmaloop S.L.  
C/Bolivia, no 15 Polígono Industrial Azque  
Alcalá de Henares  
Madrid 28806  
Spanje

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**



### **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.

---

## **Informatie alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg**

### *Bereiding van chenodeoxycholzuur-suspensie*

Voor kinderen en adolescenten (1 jaar tot 18 jaar) evenals volwassenen die geen capsules kunnen doorslikken en/of een dosering lager dan 250 mg moeten gebruiken, kan een capsule worden geopend en kan de inhoud worden toegevoegd aan 25 ml natriumbicarbonaatoplossing van 8,4% (1 mmol/ml) om een suspensie te produceren die 10 mg/ml chenodeoxycholzuur bevat.

Voor zuigelingen (1 maand tot 11 maanden) kan een capsule worden geopend en kan de inhoud worden toegevoegd aan 50 ml natriumbicarbonaatoplossing van 8,4% (1 mmol/ml) om een suspensie te produceren die 5 mg/ml chenodeoxycholzuur bevat.

Roer het mengsel tot al het poeder zich in de suspensie bevindt. Zorg ervoor dat u al het poeder van de zijkant van de kom in het mengsel schraapt en roer (ongeveer 5 minuten) om te verzekeren dat er geen klonten zijn. Het mengsel is klaar wanneer er geen klonten of poeder meer zichtbaar zijn.

De geproduceerde suspensie bevat 22,9 mg natrium per ml. Hier moet rekening mee worden gehouden voor patiënten die een natriumbepoort dieet volgen.

Het wordt aanbevolen dat deze suspensie door de apotheek wordt bereid en dat instructies worden gegeven aan de ouders over hoe de suspensie moet worden toegediend.

De suspensie moet in een glazen fles worden bewaard. Niet in de koelkast of vriezer bewaren. De suspensie is gedurende maximaal 7 dagen stabiel.

De apotheek moet u orale doseerspuiten met een geschikt volume en gepaste gradering bezorgen voor het toedienen van de suspensie. De juiste volumes moeten bij voorkeur op de orale spuit worden gemarkeerd.

Een apotheeklabel moet worden aangebracht op de fles en onder meer de naam van de patiënt bevatten, doseringsinstructies, houdbaarheidsdatum, naam van het geneesmiddel en alle andere gegevens die de plaatselijke apotheekregelgeving vereist.

De arts moet informatie verstrekken over de te ontvangen dosis op basis van het gewicht van het kind. Het doseringsbereik voor pediatrische patiënten (1 maand tot 18 jaar) is 5-15 mg/kg per dag.

*Dosisberekening (kinderen 1-11 jaar, adolescenten 12-18 jaar en volwassenen) chenodeoxycholzuur 10 mg/ml suspensie*

Dagelijkse dosis:	$(\text{Gewicht in kg}) \times (\text{dosis in mg/kg}) = \text{dagelijkse dosis in mg}$
Verdeelde dosis*	$\frac{(\text{Dagelijkse dosis in mg})}{\text{Dosisfrequentie}} = \text{verdeelde dosis in mg}$
Toe te dienen volume:	$\frac{(\text{Verdeelde dosis in mg} \times \mathbf{1\ ml})}{\mathbf{10\ mg}} = \text{hoeveelheid toe te dienen suspensie}$
Voorbeeld:	<p>Patiënt van <b>10 kg</b> op een dosis van <b>15 mg/kg</b> chenodeoxycholzuur.</p> <p>De totale dagelijkse dosis =  <math>10\text{ kg} \times 15\text{ mg/kg} = 150\text{ mg}</math></p> <p>De verdeelde dosis wanneer toegediend driemaal daags =  <math>\frac{150\text{ mg}}{3} = 50\text{ mg}</math></p> <p>De overeenkomstige hoeveelheid toe te dienen suspensie =  <math>\frac{(50\text{ mg} \times 1\text{ ml})}{10\text{ mg}} = \mathbf{5\ ml}</math></p>
*aantal verdeelde doses op basis van het advies van arts.	

*Dosisberekening (zuigelingen 1 maand-11 maanden) chenodeoxycholzuur 5 mg/ml suspensie*

Dagelijkse dosis:	$(\text{Gewicht in kg}) \times (\text{dosis in mg/kg}) = \text{dagelijkse dosis in mg}$
Verdeelde dosis*	$\frac{(\text{Dagelijkse dosis in mg})}{\text{(Dosisfrequentie)}} = \text{verdeelde dosis in mg}$
Toe te dienen volume:	$\frac{(\text{Verdeelde dosis in mg} \times \mathbf{1\ ml})}{\mathbf{5\ mg}} = \text{hoeveelheid toe te dienen suspensie}$
Voorbeeld:	<p>Patiënt van <b>3 kg</b> op een dosis van <b>5 mg/kg</b> chenodeoxycholzuur.</p> <p>De totale dagelijkse dosis =  <math>3\text{ kg} \times 5\text{ mg/kg} = 15\text{ mg}</math></p> <p>De verdeelde dosis wanneer toegediend driemaal daags =  <math>\frac{15\text{ mg}}{3} = 5\text{ mg}</math></p> <p>De overeenkomstige hoeveelheid toe te dienen suspensie =  <math>\frac{(5\text{ mg} \times 1\text{ ml})}{5\text{ mg}} = \mathbf{1\ ml}</math></p>
*aantal verdeelde doses op basis van het advies van arts.	