

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Chenodesoxycholsäure Leadiant 250 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 250 mg Chenodesoxycholsäure.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Größe 0-Kapsel, 21,7 mm in der Länge mit einem gelben Körper und orangefarbener Kappe mit einem weißen, komprimierten Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Chenodesoxycholsäure wird angewendet bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren sowie bei Erwachsenen zur Behandlung angeborener Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines Sterol-27-Hydroxylase-Mangels (manifestierend als zerebrotendinöse Xanthomatose, CTX).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist durch Ärzte einzuleiten, die über Erfahrung mit der Behandlung von CTX oder angeborenen Fehlern der primären Gallensäuresynthese verfügen.

Während der Therapieeinleitung und der Dosisanpassung sollten der Cholestanolspiegel im Serum und/oder der Gallenalkoholspiegel im Urin zunächst alle 3 Monate bis zur Stoffwechselregulierung und danach jährlich überwacht werden. Es sollte die niedrigste Chenodesoxycholsäuredosis gewählt werden, die zu einer Reduzierung des Cholestanolspiegels im Serum und/oder des Gallenalkoholspiegels im Urin in den Normalbereich erforderlich ist. Ebenso sollte die Leberfunktion überwacht werden. Die gleichzeitige Erhöhung der Leberenzyme über dem normalen Niveau kann auf eine Überdosierung hindeuten. Nach der Anfangsperiode sollten der Cholestanolspiegel, der Gallenalkoholspiegel sowie die Leberfunktion mindestens jährlich bestimmt und die Dosis entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4). Während Phasen schnellen Wachstums, Begleiterkrankungen und Schwangerschaft können zur Überwachung der Therapie zusätzliche oder häufigere Untersuchungen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.6).

Bei anhaltend mangelndem Ansprechen der Monotherapie mit Chenodesoxycholsäure

sollten andere Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden.

Dosierung

Erwachsene

Die Anfangsdosis bei Erwachsenen beträgt 750 mg/Tag aufgeteilt auf drei Dosen, vorausgesetzt, dass diese ausreicht, den Cholestanolspiegel im Serum und/oder den Gallenalkoholspiegel im Urin zu normalisieren. Die tägliche Dosis kann anschließend in 250 mg-Schritten bis maximal 1 000 mg/Tag erhöht werden, falls der Cholestanolspiegel im Serum und/oder der Gallenalkoholspiegel im Urin erhöht bleiben.

Kinder und Jugendliche (1 Monat bis 18 Jahre)

Die Anfangsdosis bei Kindern beträgt 5 mg/kg/Tag aufgeteilt auf drei Dosen. Falls die berechnete Dosis kein Vielfaches von 250 mg ist, sollte die nächstgelegene Dosis unterhalb des Maximums von 15 mg/kg/Tag gewählt werden, vorausgesetzt, dass diese ausreicht, den Cholestanolspiegel im Serum und/oder den Gallenalkoholspiegel im Urin zu normalisieren.

Neugeborene mit einem Alter von unter einem Monat

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Neugeborenen unter einem Monat ist nicht erwiesen. Sicherheitsdaten sind nur in einem begrenzten Maße verfügbar (siehe Abschnitt 4.8).

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wird, soll der Patient die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt einnehmen. Es darf keine doppelte Dosis eingenommen werden, um die versäumte Dosis nachzuholen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Jedoch sollten diese Patienten sorgfältig überwacht und die Dosis individuell angepasst werden.

Leberfunktionsstörung

Für Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Jedoch sollten diese Patienten sorgfältig überwacht und die Dosis individuell angepasst werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Chenodesoxycholsäurekapseln können zu den Mahlzeiten oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Hartkapseln sollten mit ausreichend Wasser täglich etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Bei Säuglingen und Kindern, die keine Kapseln schlucken können, können die Kapseln vorsichtig geöffnet und der Inhalt 8,4% Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben werden, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Monitoring

Nach der Einleitungsperiode sollten der Cholestanolspiegel, der Gallenalkoholspiegel sowie die Leberfunktion mindestens jährlich bestimmt und die Dosis entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Während Phasen schnellen Wachstums, Begleiterkrankungen und Schwangerschaft können zur Überwachung der Therapie zusätzliche oder häufigere Untersuchungen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.6).

Gleichzeitige Verabreichung von Chenodesoxycholsäure mit anderen Arzneimitteln

Gleichzeitige Verabreichung mit Ciclosporin, Sirolimus, Phenobarbital wird nicht empfohlen, siehe Abschnitt 4.5 für weitere Details.

Colestipol oder Antazida, die Aluminiumhydroxid und/oder Smektit (Aluminiumoxid) enthalten, sollten entweder 2 Stunden vor oder nach der Einnahme von Chenodesoxycholsäure genommen werden, siehe Abschnitt 4.5 für weitere Informationen. Chenodesoxycholsäure sollte entweder eine Stunde vor Cholestyramin oder 4 bis 6 Stunden danach eingenommen werden, siehe Abschnitt 4.5 für weitere Informationen.

Gleichzeitige Verabreichung mit oralen Kontrazeptiva wird nicht empfohlen, siehe Abschnitt 4.5 für weitere Informationen. Frauen in gebärfähigem Alter sollten eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, siehe Abschnitt 4.6 für weitere Informationen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Patienten mit CTX wurden keine Wechselwirkungsstudien von Chenodesoxycholsäure und gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln durchgeführt.

Colestipol und Antazida

Chenodesoxycholsäure sollte nicht zusammen mit Colestipol oder Antazida, die Aluminiumhydroxid und/oder Smektit (Aluminiumoxid) enthalten, verabreicht werden, da diese Präparate den Wirkstoff von Chenodesoxycholsäure im Darm binden und somit seine Resorption und Wirksamkeit unterbinden. Falls es erforderlich ist, ein Arzneimittel mit einem dieser Wirkstoffe einzunehmen, sollte dessen Einnahme entweder 2 Stunden vor oder nach der Einnahme von Chenodesoxycholsäure erfolgen.

Colestyramin

Chenodesoxycholsäure sollte nicht zusammen mit Colestyramin verabreicht werden, da dieses Chenodesoxycholsäure im Darm bindet und somit deren Resorption und Wirksamkeit unterbindet. Falls die Einnahme von Cholestyramin erforderlich ist, sollte Chenodesoxycholsäure entweder eine Stunde vor oder 4 bis 6 Stunden nach Cholestyramin eingenommen werden.

Ciclosporin und Sirolimus

Es wurde nachgewiesen, dass Ciclosporin die Synthese von Chenodesoxycholsäure durch Hemmung von CYP27A1 und Erhöhung der Aktivität der HMG-CoA-Reduktase reduziert. Ein ähnlicher Effekt auf CYP27A1,

allerdings bei höheren Dosen, wurde auch mit Sirolimus beobachtet. Die gleichzeitige Gabe von Chenodesoxycholsäure mit Ciclosporin oder Sirolimus sollte vermieden werden. Falls die Gabe von Ciclosporin oder Sirolimus als notwendig erachtet wird, sollten die Gallenalkoholspiegel im Serum und im Urin genau beobachtet und die Chenodesoxycholsäuredosis entsprechend angepasst werden.

Phenobarbital

Gleichzeitige Verabreichung von Chenodesoxycholsäure mit Phenobarbital erhöht die HMG-CoA-Reduktase und wirkt damit einem der pharmakodynamischen Effekte von Chenodesoxycholsäure bei CTX entgegen. Falls die Gabe von Phenobarbital als notwendig erachtet wird, sollten die Gallenalkoholspiegel im Serum und im Urin genau beobachtet und die Chenodesoxycholsäuredosis entsprechend angepasst werden.

Orale Kontrazeptiva

Die Anwendung von oralen Kontrazeptiva reduziert die verfügbare Menge an Chenodesoxycholsäure. Deshalb können orale Kontrazeptiva den zugrunde liegenden Mangel verschlechtern und der Wirksamkeit der Chenodesoxycholsäure bei CTX entgegenwirken. Gleichzeitige Verabreichung mit oralen Kontrazeptiva wird nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen in gebärfähigem Alter

Frauen in gebärfähigem Alter sollten eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Für Patientinnen, die Chenodesoxycholsäure einnehmen, wird die Verwendung oraler Kontrazeptiva nicht empfohlen, siehe Abschnitt 4.5 für weitere Informationen.

Schwangerschaft

Es wurde gezeigt, dass Patientinnen mit CTX und hohem Cholestanolspiegel nachteilige Schwangerschaftsausgänge haben. In der Literatur werden zwei intrauterine Todesfälle bei einer Mutter mit CTX beschrieben. Auch werden in der Literatur zwei Schwangerschaften bei Müttern mit CTX, die zu Frühgeburten mit Anzeichen einer intrauterinen Wachstumsverzögerung führten, beschrieben. Es liegen keine oder nur begrenzte Daten aus der Anwendung von Chenodesoxycholsäure bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Während der Schwangerschaft und bei Frauen in gebärfähigem Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird die Gabe von Chenodesoxycholsäure nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Chenodesoxycholsäure oder deren Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden.

Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Bei der Entscheidung, ob das Stillen beendet oder die Therapie mit Chenodesoxycholsäure beendet/auf die Therapie verzichtet werden sollte, ist zwischen dem Nutzen des

Stillens für den Säugling und dem Nutzen der Therapie für die Frau abzuwägen.

Fertilität

Chenodesoxycholsäure ist eine für die Substitutionstherapie verwendete endogene Gallensäure und es werden bei Verwendung therapeutischer Dosen keine Auswirkungen auf die Fertilität erwartet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Chenodesoxycholsäure hat keine oder vernachlässigbare Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen bei Patienten (Erwachsene und Kinder), die Chenodesoxycholsäure erhalten, sind im Allgemeinen mild bis mittelschwer. Die wichtigsten Reaktionen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt. Die Ereignisse waren vorübergehend und beeinträchtigten die Therapie nicht.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) unter Verwendung der folgenden Konvention eingestuft: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe untenstehende Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In zwei nicht-interventionellen Studien mit Chenodesoxycholsäure wurden insgesamt drei Nebenwirkungen bei drei von 63 Patienten (Safety Population) gemeldet. Die drei Nebenwirkungen waren alle nicht schwerwiegend. Ein Fall einer leichten, zwischenzeitlichen Verstopfung trat bei einem Erwachsenen und ein weiterer bei einem Kind auf. Ein Fall hepatischer Nebenwirkungen trat bei einem zwei Wochen alten, mit CTX diagnostiziertem Säugling auf und wird im folgenden Abschnitt besprochen.

Kinder und Jugendliche

In zwei nicht-interventionellen Studien mit Chenodesoxycholsäure wurden insgesamt 14 pädiatrischen CTX Patienten mit Chenodesoxycholsäure behandelt: 1 Kleinkind (0 bis 2 Jahre), 6 Kinder (2 bis 12 Jahre) und 7 Jugendliche (12 bis 18 Jahre). Alle pädiatrischen Patienten erhielten als Anfangsdosis 15 mg/kg/Tag.

Das einzige teilnehmende Kleinkind zeigte innerhalb von sechs Wochen nach Behandlungsbeginn erhöhte Leberwerte. Die Leberfunktion des Kleinkinds normalisiert sich

nach vorübergehender Aussetzung der Chenodesoxycholsäurebehandlung. Die Chenodesoxycholsäure-Supplementierung wurde erneut unter Verwendung einer niedrigeren Dosis von 5 mg/kg/Tag gestartet und ohne weitere Komplikationen beibehalten.

Bei diesem Fall hepatischer Nebenwirkungen bei einem Säugling zeigten sich mehrere Störfaktoren, wie beispielsweise eine begleitende Parechovirusinfektion, die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die Leberfunktion beeinträchtigen (Aciclovir und Phenobarbital), sowie das Vorliegen von Hyperbilirubinämie bei der Geburt.

Die vorgestellten Sicherheitshinweise für hepatische Nebenwirkungen sind von pädiatrischen Patienten abgeleitet worden. Aufgrund der Seltenheit von CTX ist die verfügbare Literatur nicht ausreichend, um einen Unterschied hinsichtlich der Sicherheit von Chenodesoxycholsäure zwischen den pädiatrischen Altersgruppen oder zwischen pädiatrischen Patienten und Erwachsenen aufzudecken.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Das Potenzial für Schäden durch Überdosierung gilt als extrem niedrig, da eine Anhäufung von Chenodesoxycholsäure durch einen effizienten endogenen Mechanismus der Eliminierung und Ausscheidung unwahrscheinlich ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gallen- und Lebertherapie, Gallensäuren und Derivate, ATC-Code: A05AA01

Wirkmechanismus

Exogene Chenodesoxycholsäure wird als Substitutionstherapie zur Wiederherstellung der Feedbackhemmung, bedingt durch Mangel/Abwesenheit endogener Chenodesoxycholsäure, verwendet. Bei CTX verursacht ein Defekt im Gen CYP27A1 einen Mangel des Enzyms Sterol-27-Hydroxylase. Dieser Mangel blockiert die Synthese primärer Gallensäuren über klassische (neutrale) und alternative (saure) Synthesewege. Cholsäure wird jedoch nach wie vor über einen alternativen mikrosomalen Syntheseweg gebildet. Dadurch ergibt sich insgesamt

MedDRA Systemorganklasse	Bevorzugter Term	Häufigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Verstopfung	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatische Nebenwirkungen	Nicht bekannt

ein schwerwiegender Mangel an Chenodesoxycholsäure mit einem relativen Überschuss an Cholsäure.

Bei CTX verursacht ein Mangel an Chenodesoxycholsäure eine unzureichende Rückkopplung durch Cholesterin 7 α -Hydroxylase (CYP7A1) und HMG-CoA-Reduktase, wodurch vermehrt atypische Gallensäuren, Gallenalkohole und Cholestanol gebildet werden, die zu den pathologischen Folgen der Erkrankung führen. Exogene Substitution mit Chenodesoxycholsäure hemmt CYP7A1 (über den nuklearen Rezeptor, FXR) und HMG-CoA-Reduktase, wodurch die Feedbackhemmung wiederhergestellt wird.

Die primären pharmakodynamischen Effekte der Chenodesoxycholsäure sind:

1. Verminderte Produktion von Cholesterin: reduziert Serum-Cholestanol (Wirkung auf HMG-CoA-Reduktase).
2. Verringerte Produktion von Cholestanol: reduziert Serum-Cholestanol (Wirkung auf HMG-CoA-Reduktase und CYP7A1).
3. Verminderte Produktion atypischer Gallenalkohole und Gallensäuren: durch Wiederherstellung der Feedbackhemmung der primären Gallensäure Synthese (Wirkung auf CYP7A1).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Wirksamkeit und Sicherheit wurden in zwei retrospektiven Studien in zwei Zentren in Europa untersucht. Das mittlere Alter der Patientenpopulation in der pivotalen Studie lag mit 25,8 Jahren niedriger als das in der unterstützenden Studienpopulation mit 35 Jahren, was sich auch im Grad der Beeinträchtigung in den beiden Gruppen vor dem Beginn der Studie widerspiegelte und die unterstützende Studienpopulation einen höheren Beeinträchtigungsgrad zu Untersuchungsbeginn aufwies.

In der Zulassungsstudie CDCA-STUK-15-001 war die Behandlung von CTX Patienten mit Chenodesoxycholsäure mit einer Dosis von 750–1 000 mg/Tag bei Erwachsenen oder 5–15 mg/kg/Tag bei Kleinkindern und Kindern mit einer statistisch signifikanten Abnahme des Cholestanolspiegels im Serum gegenüber dem Ausgangswert, sowohl in der gesamten Patientenpopulation, als auch in den beiden Untergruppen von Patienten im Alter von < 21 Jahren oder $\geq$ 21 Jahren bei der ersten Behandlung, verbunden. Die Gallenalkoholspiegel im Urin gingen zurück. In laufenden klinischen Untersuchungen stabilisierten oder verbesserten sich die Skalenwerte des Schweregrades neurologischer Erkrankung (Rankin und EDSS) bei jeweils 84,6 % und 76,9 % der Patienten. Mittlere Rankin und EDSS-Skalenwerte zeigten bei laufenden klinischen Untersuchungen in der gesamten Patientenpopulation eine sehr geringe Zunahme (Verschlechterung) mit jeweils $0,08 \pm 0,74$ und $0,27 \pm 1,24$ gegenüber dem Ausgangswert und diese Zunahme war statistisch nicht signifikant. In der Untergruppe von Patienten im Alter von < 21 Jahren wurde eine statistisch signifikante ($p = 0,04$) Verbesserung (Abnahme) von $-0,31 \pm 0,48$ im mittleren Rankin-Skalenwert beobachtet.

Im Verlauf der Studie wiesen die meisten Patienten ein Verschwinden, eine Verbesserung oder eine Stabilisierung der Krank-

heitszeichen und Symptome auf. Diarrhö verschwand in 100 % (23/23) der Patienten, die zu Beginn der Studie unter diesen Symptomen litten. Bei 88,9 % (16/18) der Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen wurde ein Verschwinden, eine Verbesserung oder eine Stabilisierung beobachtet. Epilepsie verschwand in 100 % (3/3) und Polyneuropathie stabilisierte oder verbesserte sich in 100 % (11/11) der Patienten. Pyramidale Dysfunktion verbesserte oder stabilisierte sich in 60 % (10/15) und Dysfunktion des Kleinhirns bei 88,7 % (12/14). Psychiatrische Beeinträchtigungen verschwanden, verbesserten oder stabilisierten sich bei 85,7 % (6/7) der Patienten. Jedoch zeigten sich keine Veränderungen hinsichtlich der Parkinsonsymptome, eine seltene Krankheitsmanifestation/-assoziation, die im Laufe der Studie in nur 2 Patienten aufgetreten ist.

In der unterstützenden Studie CDCA-STRCH-CR-14-001 war die Behandlung von CTX Patienten mit Chenodesoxycholsäure mit einer Dosis von 750 mg/Tag für eine mittlere Dauer von 5,75 Jahren bei jeder Verlaufskontrolle mit einer statistisch signifikanten Abnahme des Cholestanolspiegels im Serum gegenüber dem Ausgangswert verbunden. Die mittleren Spiegel von 7 α -Hydroxy-cholest-4-en-3-on nahm bei Verlaufskontrollen 1 und 2 gegenüber dem Ausgangswert bei Studienbeginn signifikant ab. Vitamin D- und PTH-Spiegel sanken bei beiden Verlaufskontrollen nach Behandlungsbeginn gegenüber dem Ausgangswert und die Pyruvatspiegel nahmen bis zur ersten Verlaufskontrolle ab. Rankin und EDSS-Skalenwerte blieben bei 61,5 % und 50 % der Patienten stabil, jedoch wurde insgesamt eine Verschlechterung der mittleren Skalenwerte gegenüber dem Ausgangswert verzeichnet. Zunahmen der Knochenmineraldichte (Z-Score) wurden für die Lendenwirbelsäule bei beiden Verlaufskontrollen und für die Hüfte bei der Verlaufskontrolle 2 festgestellt. Krankheitszeichen und Symptome blieben in den meisten Patienten stabil. Die Diarrhö verbesserte oder verschwand in 63,4 % der Patienten, die zu Beginn der Studie unter diesen Symptomen litten.

Keiner der Patienten zeigte behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse und die Chenodesoxycholsäure wies ein zufriedenstellendes Sicherheitsprofil hinsichtlich sicherheitsrelevanter Laborparameter (Hämatologie und klinische Chemie) auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es liegen lediglich Daten für die Erwachsenenpopulation vor.

Chenodesoxycholsäure ist eine endogene Gallensäure im Menschen, die präzise über ihre Sekretion in die Gallenflüssigkeit mithilfe von Exportpumpen und Entgiftung durch Sulfatierung reguliert ist. Neben Sulfatierung kann Gallensäure auch durch Glucuronidierung entgiftet werden.

Oral verabreichte Chenodesoxycholsäure wird im Dünndarm resorbiert. Die Resorption ist nicht vollständig. Ein kleiner Teil der Chenodesoxycholsäure wird mit dem Stuhl ausgeschieden.

Nach Resorption im Darm wird die Gallensäure fast vollständig mit den Aminosäuren Glycin und Taurin konjugiert und dann wieder in die Galle ausgeschieden.

Im Darm werden Chenodesoxycholsäure und seine Glycin- oder Taurinkonjugate durch Bakterien gespalten. Durch Dekonjugation entsteht freie Gallensäure, Oxidation führt zu 7-Ketolithocholsäure und durch Abspaltung der 7-Hydroxygruppe wird Lithocholsäure (3 α -Hydroxycholansäure) gebildet. Während 7-Ketolithocholsäure teilweise im Darm gebildet und auch in der Leber zu Chenodesoxycholsäure und Ursodesoxycholsäure (3 α -, 7 β -Dihydroxycholansäure) umgesetzt wird, wird Lithocholsäure nur in geringem Umfang absorbiert und geht somit weitgehend im Stuhl verloren.

Die biologische Halbwertszeit von Chenodesoxycholsäure beträgt etwa 4 Tage.

Die Resorption von Chenodesoxycholsäure variiert (29 %–84 %). Nach Behandlung mit Chenodesoxycholsäure ist die endogene Synthese der primären Gallensäuren, der Cholsäure und der Chenodesoxycholsäure gehemmt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine formalen präklinischen Sicherheitsstudien durchgeführt, jedoch lassen Literaturdaten basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei Einmalgabe, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Den in toxikologischen Studien untersuchten Nagetier- und Primatenspezies fehlt ein effizienter Sulfatierungsmechanismus zur Konjugation von Lithocholsäure und deshalb haben diese Hepatotoxizität gezeigt. Im Gegensatz dazu verhindert beim Menschen die Lithocholsäure-Sulfatkonjugation die in toxikologischen Tiermodellen offenkundige Hepatotoxizität nach wiederholter Dosierung.

Reproduktionstoxizität

Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratten, Hamstern und Primaten zeigten keine teratogenen Wirkungen. In Studien an Rhesusaffen und Pavianen wurde gezeigt, dass Gabe von Chenodesoxycholsäure bei trächtigen Tieren (mit 5–120 mg/kg/Tag für Rhesusaffen und 18–38 mg/kg/Tag für Paviane) zu Schädigungen der Leber in den sich entwickelnden Föten führte. Bei den Föten der Rhesusaffen wurden auch pathologische Auswirkungen auf die Nebennieren und Nieren festgestellt. Auswirkungen auf die Muttertiere bei Rhesusaffen, jedoch nicht bei Pavianen, umfassten Durchfall, Erbrechen, Gewichtsverlust und eine Verringerung der Nahrungsaufnahme.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Maisstärke

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Hochdisperses Siliciumdioxid

Kapselhülle

Gelatine

Titandioxid (E 171)

Chinolingelb (E 104)
Erythrosin (E 127)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Kapseln werden in mit Aluminiumfolie versiegelten Polyvinylchlorid (PVC) Blisterpackungen in Kartons verpackt.
Packungsgröße: 100 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Patienten, die keine Kapseln schlucken können

Für Kinder (1 Jahr bis 11 Jahre), Jugendliche (12 Jahre bis 18 Jahre) und Erwachsene, die keine Kapseln schlucken können und/oder eine geringere Dosis als 250 mg nehmen müssen, können die Kapseln geöffnet und der Inhalt zu 25 ml einer 8,4 % (1 mmol/ml) Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugemischt werden, um eine Suspension, die 10 mg/mL Chenodesoxycholsäure enthält, herzustellen.

Für Säuglinge (1 Monat bis 11 Monate) kann die Kapsel geöffnet und der Inhalt zu 50 mL einer 8,4 % (1 mmol/mL) Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugemischt werden, um eine Suspension, die 5 mg/mL Chenodesoxycholsäure enthält, herzustellen.

Der Wirkstoff selbst wird in der Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgelöst, welche als Suspension erscheint, da nicht alle Komponenten des Kapselinhalts aufgelöst werden. Die Suspension bildet sich ziemlich leicht und ist zur Einnahme bereit, wenn keine sichtbaren Klumpen oder Pulver mehr vorhanden sind.

Die hergestellte Suspension enthält 22,9 mg Natrium pro ml. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter Diät.

Es wird empfohlen, diese Suspension durch die Apotheke zubereiten zu lassen und die Eltern anzuweisen, wie die Suspension zu verabreichen ist.

Die Suspension sollte in einer Glasflasche aufbewahrt werden. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Die Suspension ist bis zu 7 Tage stabil.

In der Apotheke sind orale Dosierspritzen mit entsprechenden Volumen und Graduierungen für die Verabreichung der Suspension erhältlich. Die richtigen Mengen sollten vorzugsweise auf der oralen Applikations-spritze gekennzeichnet werden.

Es obliegt dem Arzt, die Dosis dem Gewicht des Kindes entsprechend zu bestimmen. Der Dosisbereich beträgt bei Kindern

und Jugendlichen (1 Monat bis 18 Jahre) 5–15 mg/kg pro Tag (siehe Abschnitt 4.2).

Weitere Informationen sind am Ende der Packungsbeilage im Abschnitt „Information für medizinisches Fachpersonal“ zu finden.

Beseitigung

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Leadiant GmbH
Liebherstr. 22
80538 München
Deutschland
Telefon: +49 (0)89 4111 59 50
Fax: +49 (0) 89 4111 595 25
E-Mail: info@leadiantbiosciences.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1110/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10.04.2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09.12.2021

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2021

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittelagentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt