

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ácido quenodesoxicólico Leadiant 250 mg em cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 250 mg de ácido quenodesoxicólico

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Cápsula de tamanho 0, 21,7 mm de comprimento com corpo amarelo e cabeça laranja, contendo pó branco comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O ácido quenodesoxicólico é indicado para o tratamento de erros congénitos da síntese de ácido biliar primário devido a uma deficiência de esterol 27-hidroxilase (apresentando-se como xantomatose cerebrotendinosa (CTX) em , crianças e adolescentes com idades entre 1 mês e 18 anos e em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado e monitorizado por médicos experientes no tratamento de CTX ou erros congénitos da síntese de ácidos biliares primários.

Durante o início da terapêutica e o ajuste da dose, os níveis de colestanol plasmático e/ou os de álcoois biliares urinários devem ser medidos a cada 3 meses até haver controlo metabólico e depois anualmente. Deve ser escolhida a dose menor de ácido quenodesoxicólico que reduz efetivamente os níveis de colestanol plasmático e/ou álcoois biliares urinários dentro do intervalo de normalidade. A função hepática também deve ser controlada. A elevação simultânea das enzimas hepáticas acima dos níveis normais indica sobredosagem. Após o período de início, o colestanol, os álcoois biliares urinários e a função hepática devem ser determinados anualmente, no mínimo, e a dose ajustada em conformidade. Pode ser necessário realizar exames adicionais ou mais frequentes para monitorizar a terapêutica durante períodos de crescimento rápido, doença concomitante e gravidez (ver secção 4.6)

No caso de falta persistente de resposta terapêutica à monoterapia de ácido quenodesoxicólico, devem considerar-se outras opções de tratamento.

Posologia

Adultos

A dose inicial em adultos é de 750 mg/dia, em três doses divididas, desde que seja suficiente para normalizar o colestanol plasmático e/ou os álcoois biliares urinários. A dose diária pode ser

posteriormente elevada em incrementos de 250mg até um máximo de 1000 mg/dia se o colestanol plasmático e/ou os álcoois biliares urinários permanecerem elevados.

População pediátrica (1 mês -18 anos)

A dose inicial em crianças é de 5 mg/kg/dia dividida em três doses. Quando a dose calculada não for um múltiplo de 250 mg, deve selecionar-se a dose mais próxima, inferior a 15 mg/kg/dia desde que seja suficiente para normalizar o colestanol plasmático e/ou os álcoois biliares urinários.

Recém-nascidos com idades inferiores a um mês

A segurança e eficácia em recém-nascidos com idade inferior a um mês não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 4.8

Populações especiais

Doentes idosos (≤ 65 anos)

Não é necessário ajuste de dose

Compromisso renal

Não existem dados disponíveis para doentes com compromisso renal. No entanto, estes doentes devem ser monitorizados cuidadosamente e a dose titulada individualmente.

Compromisso hepático

Não existem dados disponíveis para doentes com compromisso hepático. No entanto, estes doentes devem ser monitorizados cuidadosamente e a dose titulada individualmente.

Modo de administração

As cápsulas de ácido quenodesoxicólico podem ser tomadas independentemente da ingestão de alimentos.

As cápsulas devem ser tomadas inteiras, com água suficiente, aproximadamente à mesma hora do dia. Para bebés e crianças que não podem engolir as cápsulas, estes devem ser abertas com cuidado e o conteúdo adicionado a uma solução de bicarbonato de sódio 8,4%, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Controlo

Após o período de início, o colestanol, os álcoois biliares urinários e a função hepática devem ser determinados anualmente, no mínimo, e a dose ajustada em conformidade. Pode ser necessário realizar exames adicionais ou mais frequentes para monitorizar a terapêutica durante períodos de crescimento rápido, doença concomitante e gravidez (ver secção 4.6)

Efeitos do ácido quenodesoxicólico com outros medicamentos

Não se recomenda a co-administração de ciclosporina, sirolímus e fenobarbital, ver secção 4.5 para mais informações.

O colestipol ou os medicamentos anti-ácidos que contenham hidróxido de alumínio e/ou smectite devem ser tomados 2 horas antes ou após tomar ácido quenodesoxicólico. Ver secção 4.5 para mais informações.

O ácido quenodesoxicólico deve ser tomado ou uma hora antes ou 4-6 horas depois da colestiramina. Ver secção 4.5 para mais informações.

Não se recomenda a co-administração de contraceptivos orais, ver secção 4.5 para mais informações. Mulheres com potencial de engravidar devem usar um método eficaz de contraceção, ver secção 4.6 para mais informações.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Em doentes com CTX, não foram realizados estudos de interação com ácido quenodesoxicólico e a administração simultânea de outros medicamentos.

Colestipol e medicamentos antiácidos

O ácido quenodesoxicólico não deve ser administrado com colestipol ou medicamentos antiácidos contendo hidróxido de alumínio e/ou smectite (óxido de alumínio) pois estas preparações ligam a substância ativa do ácido quenodesoxicólico no intestino, evitando assim a sua reabsorção e eficácia. Se for necessário tomar um medicamento que contenha uma destas substâncias ativas, deve ser tomado duas horas antes ou após tomar ácido quenodesoxicólico

Colestiramina

O ácido quenodesoxicólico não deve ser administrado com colestiramina pois esta liga o ácido quenodesoxicólico no intestino, evitando assim a sua reabsorção e eficácia. Se for necessário tomar colestiramina, então o ácido quenodesoxicólico deve ser tomado uma hora antes ou 4-6 horas depois.

Ciclosporina e sirolímus

Demonstrou-se que a ciclosporina reduz a síntese do ácido quenodesoxicólico pela inibição de CYP27A1 e o aumento da atividade da HMG CoA redutase. Um efeito semelhante em CYP27A1, embora em dose mais elevadas, também é observado com sirolímus. Deve evitar-se a co-administração de redutase com ciclosporina ou sirolímus. Se a administração de ciclosporina ou sirolímus for considerada necessária, deve monitorizar-se de perto os níveis plasmáticos e urinários dos álcoois biliares e ajustar-se a dose de ácido quenodesoxicólico em conformidade.

Fenobarbital

A administração simultânea de ácido quenodesoxicólico com fenobarbital aumenta a HMG CoA redutase e assim neutraliza um dos efeitos farmacodinâmicos do ácido quenodesoxicólico em CTX. Se a administração de fenobarbital for considerada necessária, deve monitorizar-se de perto os níveis plasmáticos e urinários dos álcoois biliares e ajustar-se a dose de ácido quenodesoxicólico em conformidade.

Contraceptivos orais

A administração de contraceptivos orais reduz o tamanho do agrupado de ácido quenodesoxicólico. Os contraceptivos orais podem, assim, deteriorar a deficiência subjacente e contrariarem a eficácia do ácido quenodesoxicólico em CTX. A co-administração com contraceptivos orais não é recomendada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil

As mulheres com potencial para engravidar devem usar um método eficaz de contraceção. O uso de contraceptivos orais não é recomendado em doentes a tomarem ácido quenodesoxicólico, ver secção 4.5, para mais informações.

Gravidez

Demonstrou-se que doentes com CTX e colestanol elevado têm resultados adversos durante a gravidez. Registou-se na literatura a ocorrência de duas mortes intrauterinas numa mãe com CTX. Também se registou na literatura a ocorrência de duas gestações em mães com CTX que resultaram em bebés prematuros com evidência no atraso do crescimento intrauterino. A quantidade de dados sobre a utilização do ácido quenodesoxicólico em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3)

O ácido quenodesoxicólico não é recomendado durante a gravidez em mulheres com potencial para engravidar que não usam contraceção.

Aleitamento

Desconhece-se se o ácido quenodesoxicólico/metabólitos são excretados no leite humano.

Não se pode excluir um risco para recém nascidos/bebês.

Tem que se tomar uma decisão sobre a suspensão da amamentação ou a suspensão/abstenção da terapêutica com ácido quenodesoxicólico considerando o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

O ácido quenodesoxicólico é um ácido biliar endógeno usado para terapêutica de substituição e não se espera que tenha efeito sobre a fertilidade em doses terapêuticas.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do ácido quenodesoxicólico sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas em doentes (tanto adultos como em crianças) a receberem ácido quenodesoxicólico são geralmente de gravidade ligeira ou moderada, as principais reações observadas são apresentadas no quadro abaixo. As reações foram transitórias e não interferiram com a terapêutica.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são classificadas de acordo com o sistema de classificação de órgãos, usando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ to $<1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Sistema de Classificação de Órgãos MedDRA	Expressão preferida	Frequência
Doenças gastrointestinais	Obstipação	Desconhecido
Afeções hepatobiliares	Reações adversas hepáticas	Desconhecido

Descrição de reações adversas selecionadas

Em dois estudos de não-intervenção com ácido quenodesoxicólico, registou-se um total de três reações adversas em três de 63 doentes (população de segurança) Nenhuma das três reações adversas foi grave. Ocorreu um caso de obstipação transitória ligeira em um adulto e um outro numa criança. Ocorreu um caso de reações adversas hepáticas num bebé com duas semanas de idade diagnosticado com CTX e é discutido no quadro abaixo.

População pediátrica

Em dois estudos não intervencionais com ácido quenodesoxicólico, um total de 14 doentes pediátricos com CTX foram tratados com ácido quenodesoxicólico: 1 bebé (0 a < 2 anos), 6 crianças (2 a < 12 anos) e 7 adolescentes (12 a < 18 anos). Todos os doentes pediátricos receberam 15 mg/kg/dia como a dose de início.

O único bebé inscrito apresentava valores elevados das análises hepáticas seis semanas após o início do tratamento. A função hepática do bebé normalizou após a suspensão temporária do tratamento com ácido quenodesoxicólico. A suplementação com ácido quenodesoxicólico foi reiniciada e mantida com uma dose inferior de 5 mg/kg/dia sem mais complicações.

Este caso de reações hepáticas adversas num bebé apresentava múltiplos fatores de confusão, como uma infeção concomitante por parechovírus, co-administração de medicamentos conhecidos por afetarem a função hepática (aciclovir e fenobarbital) e presença de hiperbilirrubinemia ao nascimento.

A informação de segurança apresentada para reações adversas hepáticas é derivada de doentes pediátricos. Devido à raridade de CTX, a literatura disponível não é suficiente para detetar uma diferença na segurança do ácido quenodesoxicólico dentro de grupos etários pediátricos ou entre doentes pediátricos e adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após autorização do medicamento é importante. Permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

O potencial nocivo de sobredosagem é extremamente baixo, pois a acumulação de ácido quenodesoxicólico é improvável devido a um mecanismo endógeno eficiente de eliminação e excreção.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Trato alimentar e metabolismo - terapêutica biliar - preparações de ácidos biliares, código ATC: A05AA01

Mecanismo de ação

O ácido quenodesoxicólico é usado como terapêutica de substituição para restaurar a resposta de inibição perdida devido à deficiência/ausência do ácido quenodesoxicólico endógeno. Em CTX, um defeito no gene CYP27A1 leva a uma deficiência da enzima mitocondrial esterol 27-hidroxiase. Esta deficiência bloqueia a síntese dos ácidos biliares primários pela via clássica (neutra) e a via alternativa (acídica). No entanto, o ácido cólico ainda é formado através de uma via alternativa microsossomal. O resultado líquido é um conjunto total de ácido biliar que é gravemente deficiente em ácido quenodesoxicólico mas relativamente enriquecido com ácido cólico.

Em CTX, a deficiência do ácido quenodesoxicólico causa uma falta de resposta da 7-alfa hidroxiase (CYP7A1) do colesterol e da redutase HMG CoA, causando um aumento de produção de ácidos biliares atípicos, álcoois biliares e colestanol que levam a consequências patológicas da condição. A substituição exógena com ácido quenodesoxicólico inibe CYP7A1 (via recetor nuclear, FXR) e redutase HMG CoA, restaurando assim a resposta de inibição.

Os principais efeitos farmacodinâmicos de ácido quenodesoxicólico são:

1. Reduzir a produção de colesterol: reduz o colestanol plasmático (age sobre a redutase HMG CoA)
2. Reduzir a produção de colesterol: reduz o colestanol plasmático (age sobre a redutase HMG CoA e CYP7A1)
3. Reduzir a produção de álcoois biliares e sais biliares atípicos: através da recuperação da resposta de inibição da síntese de ácido biliar primário (age sobre CYP7A1)

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança foram estudadas em dois ensaios retrospectivos em dois centros na Europa. A média de idades da população de doentes no estudo principal foi inferior a 25,8 anos em relação à população de apoio de estudo com 35 anos, que também reflete o nível de deficiência presente nos dois coortes antes de começar o tratamento, com o estudo de apoio a ter uma maior pontuação de deficiência que no início.

No estudo principal CDCA-STUK-15-001, o tratamento de doentes CTX com ácido quenodesoxicólico 750-1000 mg/dia em adultos ou 5-15 mg/kg/dias em bebés e crianças foi associado com diminuições estatisticamente significativas em níveis plasmáticos médios de colestanol do início ao pós-início na população em geral e em dois subgrupos de doentes com idades < 21 anos ou ≤ 21 anos no primeiro tratamento. O nível de bile urinária e os níveis de álcool diminuíram. As pontuações da escala de deficiência neurológica (Rankin e EDSS) estabilizaram ou melhoraram com a consulta clínica atual em 84,6% e 76,8% de doentes respetivamente. As pontuações médias de Rankin e EDSS mostraram um aumento muito pequeno (deterioração) da consulta de início à consulta clínica atual a $0,08 \pm 0,74$ e $0,27 \pm 1,24$ na população em geral e este aumento não foi estatisticamente significativo. Houve uma melhoria estatisticamente significativa ($p = 0,04$) (diminuição) de $-0,31 \pm 0,48$ na pontuação média de Rankin para o subgrupo < 21 anos de idade.

Os sinais e sintomas da doença resolveram-se, melhoraram ou estabilizaram numa maioria de doentes no decurso do estudo. A diarreia desapareceu em 100% (23/23 doentes) de doentes que tinham estes sintomas no início. Houve uma resolução, melhoria ou estabilização em 88,9% (16/18) de doentes com alterações cognitivas. A epilepsia foi resolvida em 100% (3/3 doentes) e polineuropatia estabilizada ou melhorada em 100% (11/11). A disfunção piramidal melhorou ou estabilizou em 60% (10/15) e disfunção cerebelar em 88,7% (12/14). A disfunção psiquiátrica resolveu-se, melhorou ou estabilizou em 85,7% (6/7) de doentes. No entanto, os sintomas de Parkinson, uma manifestação/associação de uma doença rara que ocorreu em apenas 2 doentes durante o decorrer do estudo, não responderam.

No estudo de suporte CDCA-STRCH-CR-14-001, o tratamento de doentes CTX com ácido quenodesoxicólico 750 mg/dia administrados durante uma média de 5,75 anos foi associado a diminuições, com significado estatístico, nos níveis plasmáticos médios de colestanol entre a consulta do início e qualquer consulta posterior. Os níveis médios de 7 α -hidroxi-4-colesten-3 β diminuíram significativamente desde o início para as Consultas 1 e 2 após o início. A vitamina D e os níveis de PTH diminuíram entre o início e ambas as consultas após o tratamento e os níveis médios de piruvato diminuíram entre o início e a primeira consulta pós-tratamento. As pontuações Rankin e EDSS permaneceram estáveis em 61,5% e 50% de doentes respetivamente, no entanto houve uma deterioração geral da pontuação média desde o início. Observaram-se aumentos da densidade mineral óssea (pontuação Z) na medula-espinhal lombar, em ambas as consultas após o tratamento na Consulta 2 após o tratamento. Os sinais e sintomas da doença permaneceram estáveis na maioria dos doentes. A diarreia melhorou ou desapareceu em 64,3% de doentes que tinham estes sintomas no início.

Nenhum dos doentes sofreu de reações adversas relacionadas com o tratamento e o ácido quenodesoxicólico mostrou um perfil de segurança satisfatório em relação aos parâmetros laboratoriais de segurança (hematologia e química clínica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Só existem dados na população adulta.

O ácido quenodesoxicólico é um ácido biliar endógeno em seres humanos que é muito regulado pelas suas secreções na bile através das bombas de exportação e desintoxicação por sulfatação. Além da sulfatação, o ácido biliar pode ser desintoxicado por glucoronidação.

O ácido quenodesoxicólico administrado oralmente é absorvido no intestino delgado. A reabsorção não é completa. Uma pequena porção do ácido quenodesoxicólico é excretada nas fezes.

Após a reabsorção no intestino, o ácido biliar é quase totalmente conjugado aos aminoácidos glicina e taurina e depois volta a ser excretado na bile.

No intestino, o ácido quenodesoxicólico e o seu conjugado glicina ou taurina são decompostos por bactérias. Os resultados da desconjugação no ácido biliar livre, oxidação em ácido 7-ceto-litocólico e ácido litocólico (ácido 3 α -hidroxicolânico) é formado pela eliminação do grupo 7-hidroxi. Enquanto o ácido 7-ceto-litocólico pode ser formado parcialmente no cólon e também no fígado para ácido

quenodesoxicólico e ácido ursodesoxicólico (ácido 3 α -7 β -di-hidroxicolanico), o ácido litocólico é absorvido numa pequena proporção e depois muito perdido com as fezes.

A semivida biológica do ácido quenodesoxicólico é cerca de 4 dias.

A reabsorção do ácido quenodesoxicólico é variável (29 - 84%). Após tratamento com ácido quenodesoxicólico, a síntese endógena dos ácidos biliares primários, ácido cólcio e ácido quenodesoxicólico é inibida.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos formais de segurança pré-clínica, no entanto, os dados da literatura não revelam risco especial para seres humanos com base em estudos convencionais de toxicidade de dose única, toxicidade de repetição de dose, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

A toxicidade em roedores e espécies primatas carece de capacidade de sulfatação eficiente para a conjugação de ácido litocólico e portanto demonstraram hepatotoxicidade. Em contraste, a conjugação do sulfato do ácido litocólico em seres humanos evita a hepatotoxicidade manifesta, como se observa na toxicidade em espécies animais após dosagem repetida.

Toxicidade reprodutora

Os estudos de toxicidade no desenvolvimento de ratos, hamsters e primatas demonstraram uma ausência de efeitos teratogénicos. Em estudos de macacos rhesus e babuíños foi demonstrado que a dose de ácido quenodesoxicólico para animais grávidas (a 5-120 mg/kg/dia para o macaco rhesus; a 18-38 mg/kg/dia para babuíños) produziu patologia hepática em fetos em desenvolvimento. Observaram-se ainda efeitos patológicos nas adrenais e rins em fetos de macacos rhesus. Os efeitos maternos em macacos rhesus, mas não em babuíños, incluíram diarreia, vómitos, perda de peso e redução no consumo de alimentos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Amido de milho
Estearato de magnésio
Sílica anidrosa colóide
Água

Invólucro da cápsula

Gelatina
Dióxido de titânio
Quinolina amarela
Eritrosina

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer condições especiais de conservação

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

As cápsulas são embaladas em *blisters* de cloreto de polivinilo (PVC) seladas com folha de alumínio e embaladas em caixas de cartão.

Tamanho das embalagens: 100 cápsulas

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Doentes que não conseguem engolir as cápsulas

Em crianças, adolescentes e adultos que não conseguem engolir as cápsulas e/ou precisam de tomar uma dose inferior a 250 mg, a cápsula pode ser aberta e o conteúdo adicionado a 25 ml de solução de bicarbonato de sódio a 8,4% (1 mmol/ml) e misturado para produzir uma suspensão contendo ácido quenodesoxicólico a 10 mg/ml.

Em bebés, as cápsulas podem ser abertas, o conteúdo adicionado a 50 ml de solução de bicarbonato de sódio a 8,4 % (1 mmol/ml) e misturado para produzir uma suspensão contendo ácido quenodesoxicólico a 5 mg/ml

A própria substância ativa dissolve-se na solução de bicarbonato de sódio e aparece como uma suspensão porque nem todos os componentes do conteúdo da cápsula serão dissolvidos. A suspensão forma-se facilmente e está pronta quando não se virem grumos nem pó.

Recomenda-se que esta suspensão seja preparada pela farmácia e as instruções dadas ao progenitor sobre como administrar a suspensão.

A suspensão deve ser conservada em frasco de vidro Não refrigerar nem congelar. A suspensão permanece estável até 7 dias.

A farmácia deve fornecer seringas de dose oral de volume e graduação adequados para administrar a suspensão. Os volumes corretos devem ser marcados preferencialmente na seringa oral.

O médico deve dar informações sobre a dose a ser administrada de acordo com o peso da criança.

O intervalo de dose em crianças é de 5-15 mg/kg por dia.

Mais informações são dadas no folheto informativo sob Informações exclusivas para profissionais de saúde.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Leadiant GmbH
Liebherrstr. 22
80538 Munique
Alemanha
Telefone +49 (0)89 5506675 – 0
Fax: +49 (0) 89 55 066 75 25
e-mail: info@leadiantbiosciences.com

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1110/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização 10/04/2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica (Ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2)

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:>

Descrição	Data limite
<p>Para recolher dados de eficácia e segurança, a longo prazo, em doentes tratados com ácido quenodesoxicólico, o Titular da AIM deve submeter os resultados de um estudo baseado num registo de doentes com erros congénitos de síntese de ácido biliar devido a deficiência de estero1 27-hidroxilase em bebés, crianças e adolescentes com idades entre 1 mês e 18 anos e adultos</p>	<p>Protocolo – até 30/11/2017.</p> <p>Resultados do estudo – RPS e avaliações anuais</p>

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERNA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ácido quenodesoxicólico Leadiant 250 mg em cápsulas
Ácido quenodesoxicólico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 250 mg de ácido quenodesoxicólico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

100 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Uso oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Leadiant GmbH
Liebherrstr. 22
80538 Munique
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1110/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ácido quenodesoxicólico Leadiant

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGENS BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ácido quenodesoxicólico Leadiant 250 mg em cápsulas
Ácido quenodesoxicólico

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Leadiant GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

LOT

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ácido quenodesoxicólico Leadiant 250 mg em cápsulas Ácido quenodesoxicólico

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Ácido quenodesoxicólico Leadiant e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ácido quenodesoxicólico Leadiant
3. Como tomar Ácido quenodesoxicólico Leadiant
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Ácido quenodesoxicólico Leadiant
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ácido quenodesoxicólico Leadiant e para que é utilizado

Cápsulas de Ácido quenodesoxicólico Leadiant contêm uma substância chamada ácido quenodesoxicólico. Esta substância é normalmente produzida pelo fígado a partir de colesterol. Faz parte da bile, um fluido que ajuda na digestão de gorduras e vitaminas de alimentos. Os doentes com uma doença rara conhecida como xantomatose cerebrotendinosa (CTX) não podem produzir ácido quenodesoxicólico e isto causa um aumento de depósitos de gordura em várias partes do corpo. Isto pode causar lesões nas áreas afetadas.

As cápsulas de Ácido quenodesoxicólico Leadiant tratam CTX pela substituição de ácido quenodesoxicólico, que evita a acumulação de depósitos de gordura.

As cápsulas de Ácido quenodesoxicólico Leadiant podem ser usadas a partir de um mês de idade e doentes com CTX precisam de tratamento para o resto da vida.

2. O que precisa de saber antes de tomar Ácido quenodesoxicólico Leadiant

Não tome Ácido quenodesoxicólico Leadiant

- se tem alergia ao ácido quenodesoxicólico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

O Ácido quenodesoxicólico Leadiant deve ser usado sob supervisão médica. Durante o tratamento, o seu médico vai realizar análises de sangue e urina para monitorizar a sua resposta a este medicamento e ajustar a sua dose, se necessário. O seu médico vai aconselhar se por qualquer razão, tiver que suspender o tratamento com Ácido quenodesoxicólico Leadiant.

Bebés

A segurança e eficácia do Ácido quenodesoxicólico Leadiant não foi estudada em bebês de idade inferior a um mês.

Outros medicamentos e Ácido quenodesoxicólico Leadiant

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Os seguintes medicamentos podem afetar os níveis de Ácido quenodesoxicólico Leadiant

- Ciclosporina e sirolímus (medicamentos usados para suprimir o sistema imune)
- fenobarbital (um medicamento usado para epilepsia)

Se o seu médico considerar necessário que tome ciclosporina, sirolímus ou fenobarbital ele vai monitorizar de perto os resultados das análises de sangue e urina e ajustar a dose de Ácido quenodesoxicólico Leadiant.

Os contraceptivos orais podem afetar a forma pela qual o Ácido quenodesoxicólico Leadiant funciona, tornando-o menos eficaz. Não se recomenda tomar contraceptivos orais enquanto toma Ácido quenodesoxicólico Leadiant. Por favor, consulte o seu médico para discutir métodos contraceptivos.

Os seguintes medicamentos podem reduzir o efeito do Ácido quenodesoxicólico Leadiant

- Colestiramina, colestipol (os chamados sequestradores de ácidos biliares)
- Medicamentos para tratar azia (antiácidos) contendo hidróxido de alumínio e/ou smectite (óxido de alumínio)

Se for necessário tomar colestiramina, então o Ácido quenodesoxicólico Leadiant deve ser tomado ou uma hora antes de colestiramina ou 4-6 horas depois.

Para os outros medicamentos desta lista, estes devem ser tomados ou 2 horas antes ou 2 horas após ter tomado Ácido quenodesoxicólico Leadiant.

Por favor, consulte o seu médico se estiver a tomar algum destes medicamentos

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento

Não se recomenda tomar Ácido quenodesoxicólico Leadiant durante a gravidez e a amamentação. Desconhece-se se o Ácido quenodesoxicólico Leadiant passa para o leite materno

As mulheres devem usar um método contraceptivo eficaz enquanto tomam Ácido quenodesoxicólico Leadiant. Não se recomendam contraceptivos orais. Por favor, consulte o seu médico para discutir métodos contraceptivos.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que o Ácido quenodesoxicólico Leadiant afete a sua capacidade de conduzir veículos ou utilizar máquinas.

3. Como tomar Ácido quenodesoxicólico Leadiant

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas

A dose usual de início em adultos é de uma cápsula de 250 mg três vezes por dia. A dose máxima é de uma cápsula de 250 mg quatro vezes por dia. As cápsulas devem ser tomadas inteiras, com água, aproximadamente à mesma hora do dia. As cápsulas podem ser tomadas com ou sem alimentos. O seu médico pode decidir aumentar a sua dose dependendo de como o seu organismo responde ao tratamento. O seu médico vai dizer-lhe quantas cápsulas precisa tomar e quando deve tomá-las.

Utilização em crianças e adolescentes (idades entre um mês e 18 anos)

Em bebês e crianças a dose será calculada a partir do peso da criança. A dose inicial será calculada a 5 mg por kg por dia, A dose máxima para crianças é de 15 mg por kg por dia. O seu médico vai decidir quantas vezes e quando a sua criança deve receber a(s) dose(s) para compensar a dose total para o dia. O seu médico pode alterar a dose dependendo de como a sua criança responde ao tratamento.

Para bebês, crianças e aqueles que não conseguem engolir as cápsulas inteiras e/ou precisam de doses inferiores a 250 mg, a cápsula pode ser aberta e o conteúdo misturado com uma solução de bicarbonato de sódio a 8,4%. A substância ativa será dissolvida na solução de bicarbonato de sódio, nem todos os conteúdos da cápsula serão dissolvidos e aparecem como uma mistura Esta mistura vai ser-lhe fornecida pela sua farmácia. O seu médico ou farmacêutico vai dar-lhe instruções sobre a quantidade e a frequência com que a sua criança precisa da mistura.

Se tomar mais Ácido quenodesoxicólico Leadiant do que deveria

É improvável que o Ácido quenodesoxicólico Leadiant cause reações adversas graves. Deve consultar o seu médico para aconselhamento sobre se precisa, ou a sua criança, de tomar mais do que a quantidade receitada.

Caso tenha esquecido de tomar Ácido quenodesoxicólico Leadiant

Tome a sua próxima dose, quando o deveria fazer normalmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar

Se parar de tomar Ácido quenodesoxicólico Leadiant

Este medicamento é indicado para utilização a longo prazo. Não pare de tomar Ácido quenodesoxicólico Leadiant sem falar primeiro com o seu médico. Não pare de tomar este medicamento pois os sintomas podem piorar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas

Efeitos secundários de frequência desconhecida (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis)

- Obstipação (prisão de ventre)
- Valores anómalos nas análises de fígado

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ácido quenodesoxicólico Leadiant

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e na fita blister após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização <ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

- **Qual a composição do Ácido quenodesoxicólico Leadiant**
- A substância ativa é o ácido quenodesoxicólico.
- Cada cápsula contém 250 mg de ácido quenodesoxicólico.
- Os outros componentes são:
 - Conteúdo da cápsula: amido de milho, estearato de magnésio, sílica colóide anidrosa, água.
 - Invólucro da cápsula: dióxido de titânio (E 171), quinolina amarela (E 104), eritrosina (E 127).

Qual o aspeto do Ácido quenodesoxicólico Leadiant e conteúdo da embalagem

O Ácido quenodesoxicólico Leadiant é fornecido como cápsulas. As cápsulas consistem de um corpo amarelo e invólucro laranja, contendo pó branco comprimido.

O Ácido quenodesoxicólico Leadiant está disponível em tiras blister contendo 100 cápsulas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Leadiant GmbH
Liebherrstr. 22
80538 Munique
Alemanha
Correio eletrónico: info@leadiantbiosciences.com

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}>.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se exclusivamente aos profissionais de saúde

Doentes que não conseguem engolir as cápsulas

Em crianças, adolescentes e adultos que não conseguem engolir as cápsulas e/ou precisam de tomar uma dose inferior a 250 mg, a cápsula pode ser aberta e o conteúdo adicionado por 25 ml de solução de bicarbonato de sódio a 8,4% (1 mmol/ml) e misturado para produzir uma suspensão contendo ácido quenodesoxicólico a 10 mg/ml.

Em bebés as cápsulas podem ser abertas, o conteúdo adicionado a 50 ml de solução de bicarbonato de sódio a 8,4 % (1 mmol/ml) e misturado para produzir uma suspensão contendo ácido quenodesoxicólico a 5 mg/ml

Agite a mistura até que todo o pó esteja em suspensão. Certifique-se que raspa qualquer todo o pó na lateral do recipiente para a mistura e agite (durante cerca de 5 minutos) para garantir que não há grumos. A mistura estará pronta quando não houver grumos ou pó visíveis.

A suspensão produzida contém 22,9 mg de sódio por ml, que precisa ser considerado em doentes em dieta controlada para sódio.

Recomenda-se que esta suspensão seja preparada pela farmácia e as instruções dadas ao progenitor sobre como administrar a suspensão.

A suspensão deve ser conservada em frasco de vidro. Não refrigerar nem congelar. A suspensão permanecerá então estável até 7 dias.

A farmácia deve fornecer seringas de dose oral de volume e graduação adequados para administrar a suspensão. Os volumes corretos devem ser marcados preferencialmente na seringa oral.

Deve colocar-se um rótulo no frasco e incluir o nome do doente, as instruções da dose, o prazo de validade, o nome do medicamento e qualquer outra informação necessária em conformidade com os regulamentos locais da farmácia.

O médico deve dar informações sobre a dose a ser administrada de acordo com o peso da criança. O intervalo de dose em crianças é de 5-15 mg/kg por dia.

Cálculo de dose (crianças 1-12 anos, adolescentes 12-18 anos e adultos) de ácido quenodesoxicólico em suspensão de 10 mg/ml

Dose diária:	Peso em kg x Dose em mg/kg = Dose diária em mg
Dose dividida*	$\frac{\text{Dose diária em mg}}{\text{Frequência da dose}} = \text{Dose dividida em mg}$
Volume a administrar:	$\frac{\text{Dose dividida em mg} \times 1 \text{ ml}}{10 \text{ mg}} = \text{Quantidade de suspensão a dar}$
Exemplo:	Doente de 10 kg em dose de 15 mg/kg de ácido quenodesoxicólico. A dose total diária = $10 \text{ kg} \times 15 \text{ mg/kg} = 150 \text{ mg}$ A dose dividida é depois dada três vezes ao dia = $\frac{150 \text{ mg}}{3} = 50 \text{ mg}$ A quantidade corresponde de suspensão a dar = $\frac{(50 \text{ mg} \times 1 \text{ ml})}{10 \text{ mg}} = 5 \text{ ml}$
*Número de doses divididas depende do aconselhamento do médico.	

Cálculo de dose (crianças 1mês-1 ano) de ácido quenodesoxicólico em suspensão de 5 mg/ml

Dose diária:	(Peso em kg x Dose em mg/kg) = Dose diária em mg
Dose dividida*	$\frac{\text{Dose diária em mg}}{\text{Frequência da dose}} = \text{Dose dividida em mg}$
Volume a administrar:	$\frac{\text{Dose dividida em mg} \times 1 \text{ ml}}{5 \text{ mg}} = \text{Quantidade de suspensão a dar}$
Exemplo:	Doente de 3 kg em dose de 5 mg/kg de ácido quenodesoxicólico. A dose total diária = $3 \text{ kg} \times 5 \text{ mg/kg} = 15 \text{ mg}$ A dose dividida é depois dada três vezes ao dia = $\frac{15 \text{ mg}}{3} = 5 \text{ mg}$ A quantidade corresponde de suspensão a dar = $\frac{(5 \text{ mg} \times 1 \text{ ml})}{5 \text{ mg}} = 1 \text{ ml}$
*Número de doses divididas depende do aconselhamento do médico.	