

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

*Medicamento já não autorizado*

▼ 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

Kolbam 50 mg cápsulas.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 50 mg de ácido cólico.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsula de 50 mg: cápsula de tamanho número 2 com uma cabeça (impressão preta "ASK001") e um corpo (impressão preta "50 mg") de cor laranja suco. As cápsulas contêm um pó branco.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

O Kolbam é indicado para o tratamento de erros congénitos da síntese do ácido biliar primário devido a deficiência em Esterol 27-hidroxilase (sob a forma de xantomatose cerebrotendinosa, CTX), deficiência em 2- (ou  $\alpha$ -) metilacil-CoA racemase (AMACR), deficiência em Colesterol 7 $\alpha$ -hidroxilase (CYP7A1) em bebés, crianças e adolescentes com idades entre 1 mês e 18 anos e em adultos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por médicos, incluindo médicos pediátricos com experiência no tratamento de deficiências específicas.

#### Posologia

A dosagem recomendada para o ácido cólico no tratamento de erros congénitos da síntese do ácido biliar primário é de 10-15 mg/kg por dia, sob a forma de uma dose diária única ou em doses divididas, tanto nos doentes adultos como pediátricos. A dose deve ser subsequentemente ajustada para se obter o efeito pretendido, embora não deva exceder um máximo de 15 mg/kg/dia.

Sempre que a dose calculada não for um múltiplo de 50, será escolhida a dose mais próxima inferior ao máximo de 15 mg/kg/dia, desde que seja suficiente para suprimir os ácidos biliares urinários. Caso contrário, deverá ser escolhida a dose mais alta seguinte.

Os doentes devem ser inicialmente monitorizados de 3 em 3 meses durante o primeiro ano e, posteriormente, de 6 em 6 meses nos três anos subsequentes e, por fim, anualmente. No caso de ausência persistente de resposta terapêutica à monoterapia com ácido cólico, devem ser consideradas outras opções de tratamento (ver secção 4.4).

Durante o início da terapêutica e do ajuste posológico, os níveis séricos e urinários dos ácidos biliares devem ser monitorizados de forma intensiva, através de técnicas de análise apropriadas. Subsequentemente, devem ser determinadas as concentrações dos metabolitos anómalos dos ácidos biliares sintetizados. Deve optar-se pela dose mais baixa de ácido cólico que reduza de forma eficaz os metabolitos dos ácidos biliares para o valor mais próximo possível de zero.

Os doentes que tenham sido previamente tratados com outros ácidos biliares ou outras preparações de ácido cólico devem ser cuidadosamente monitorizados da mesma forma durante o início do tratamento com o Kolbam. A dose deve ser ajustada em conformidade, conforme descrito acima.

É igualmente necessário monitorizar os parâmetros hepáticos. O aumento concomitante da gama glutamiltransferase sérica (Gama GT), alanina aminotransferase (ALT) e/ou dos ácidos biliares séricos acima dos níveis normais pode ser indicativo de sobredosagem. Observaram-se aumentos transitórios das transaminases no início do tratamento com ácido cólico, que não apontam para a necessidade de redução da dose se a Gama GT não estiver elevada e se os níveis de ácidos biliares séricos estiverem a diminuir ou se situarem no intervalo normal.

Após o período inicial, os ácidos biliares séricos e urinários (através de técnicas de análise apropriadas) e os parâmetros hepáticos devem ser determinados todos os anos, pelo menos, e a dose ajustada em conformidade. Em períodos de crescimento rápido, doença concomitante e gravidez, é necessário realizar exames adicionais ou mais frequentes, para a monitorização da terapêutica (ver secção 4.6).

#### Populações especiais

##### *Doentes com hipertrigliceridemia familiar*

É de esperar que os doentes com um diagnóstico recente ou antecedentes familiares de hipertrigliceridemia familiar absorvam de forma deficiente o ácido cólico no intestino. A dose de ácido cólico para doentes com hipertrigliceridemia familiar deverá ser determinada e ajustada conforme necessário; podendo ser considerada uma dose alta para suprimir os ácidos biliares urinários (ver secção 4.4).

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia do ácido cólico em recém-nascidos com idade inferior a um mês de idade não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

##### *Doentes idosos (idade superior a 65 anos)*

A segurança e eficácia do ácido cólico em doentes idosos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

##### *Compromisso renal*

Não existem dados disponíveis relativos aos doentes com compromisso renal. Contudo, estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e a dose de ácido cólico ajustada individualmente.

##### *Compromisso hepático*

A maioria dos doentes com erros congénitos do metabolismo do ácido biliar apresentava algum grau de compromisso hepático no momento do diagnóstico; na maioria dos doentes, observou-se uma melhoria ou resolução do compromisso hepático com o tratamento. A dose de ácido cólico deve ser ajustada individualmente.

Não existem dados disponíveis relativos ao tratamento com ácido cólico em doentes com erros congénitos do metabolismo do ácido biliar com compromisso hepático não relacionado com a doença principal. Considerando a ausência de experiência em tais doentes, não podem ser fornecidas

recomendações sobre os ajustes de dosagem. Os doentes com compromisso hepático não relacionado com a doença principal que são tratados com ácido cólico são monitorizados de perto.

#### Modo de administração

Recomenda-se que o ácido cólico seja tomado com alimentos (ver secção 4.5) aproximadamente à mesma hora todos os dias, de manhã e/ou à noite. As cápsulas devem ser engolidas inteiras, com água. No caso dos bebés e crianças que não conseguem engolir as cápsulas, as cápsulas podem ser abertas e o seu conteúdo adicionado ao leite em pó para bebé ou a sumo. Para informações adicionais, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

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

Uso concomitante de fenobarbital (ver secção 4.5).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

O tratamento com ácido cólico deve ser suspenso se, no caso de função hepatocelular anómala, determinada pelo tempo de protrombina, a função hepatocelular não melhorar no espaço de 3 meses a contar do início do tratamento com ácido cólico. Deve observar-se uma diminuição concomitante dos ácidos biliares totais na urina.

O tratamento deve ser suspenso mais cedo caso surjam indicadores claros de compromisso hepático grave.

#### Hipertrigliceridemia familiar

Os doentes com um diagnóstico recente ou antecedentes familiares de hipertrigliceridemia familiar podem apresentar uma absorção deficiente de ácido cólico no intestino. A dose de ácido cólico para os doentes com hipertrigliceridemia familiar deve ser determinada e ajustada conforme necessário (ver secção 4.2).

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação com ácido cólico e medicamentos ou alimentos administrados de forma concomitante.

Demonstrou-se que o fenobarbital aumenta o tamanho e a produção do conjunto de ácido cólico e, por conseguinte, tem um efeito antagonista na ação pretendida do ácido cólico nos doentes.

Consequentemente, o uso do fenobarbital em doentes tratados com ácido cólico é contraindicado (ver secção 4.3).

As interações medicamentosas com o ácido cólico estão essencialmente relacionadas com medicamentos com capacidade para interromperem a circulação enterohepática dos ácidos biliares, como os agentes sequestrantes colestiramina, colestipol ou colessevelam. Foi demonstrado que os antiácidos à base de alumínio adsorvem ácidos biliares *in vitro* e é de esperar que a administração destes medicamentos reduza os níveis do ácido cólico da mesma forma que os agentes sequestrantes de ácidos biliares. No caso de ser necessário utilizar uma preparação contendo uma destas substâncias, esta deve ser tomada pelo menos 5 horas antes ou depois do ácido cólico.

A ciclosporina altera a farmacocinética do ácido cólico através da inibição da captação hepática e secreção hepatobiliar dos ácidos biliares, bem como a sua farmacodinâmica por inibição do colesterol 7 $\alpha$ -hidroxilase. É de evitar a administração concomitante. Se a administração da ciclosporina for considerada necessária, os níveis séricos e urinários de ácidos biliares devem ser cuidadosamente monitorizados e a dose de ácido cólico ajustada em conformidade.

Os estrogénios, os contraceptivos orais e o clofibrato (e possivelmente outras substâncias hipolipemiantes) aumentam a secreção hepática de colesterol e estimulam a formação de pedras na vesícula de colesterol, com capacidade para contrariarem a eficácia do ácido cólico. Quaisquer medicamentos envolvidos na colestase farmacologicamente induzida através da inibição dos transportadores podem reduzir a eficácia do tratamento com ácido cólico em administração concomitante. Nestes casos, os níveis biliares/séricos de ácido cólico devem ser monitorizados de perto e a dose ajustada em conformidade.

O efeito dos alimentos na biodisponibilidade do ácido cólico não foi estudado. Existe a possibilidade teórica de que a administração de alimentos possa aumentar a biodisponibilidade do ácido cólico e melhorar a tolerabilidade. Recomenda-se a toma do ácido cólico com alimentos (ver secção 4.2).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

A quantidade de dados de segurança sobre a utilização de ácido cólico em mulheres grávidas é limitada. Foi notificada a ocorrência de gravidezes com resultados normais em mulheres a tomarem ácido cólico.

Os dados limitados dos estudos em animais não relevaram toxicidade reprodutiva direta (ver secção 5.3). A utilização de ácido cólico pode ser considerada durante a gravidez se o médico considerar que os benefícios para a doente são superiores ao possível risco.

##### Amamentação

Existe informação insuficiente sobre a excreção de ácido cólico e respetivos metabolitos no leite humano. Os dados disponíveis em animais demonstraram excreção de ácido cólico no leite (ver secção 5.3). Em doses terapêuticas, não são esperados quaisquer efeitos sobre o lactente recém-nascido amamentado, porque a exposição sistémica da mulher a amamentar ao ácido cólico é negligenciável (ver secção 5.2). O ácido cólico pode ser utilizado durante o período de amamentação se o médico considerar que os benefícios para a doente são superiores ao possível risco.

##### Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre os efeitos do ácido cólico na fertilidade. Em doses terapêuticas, não são esperados efeitos a nível da fertilidade.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os efeitos de ácido cólico 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 (adultos e crianças) a receberem ácido cólico são, de um modo geral, ligeiras a moderadas em termos de gravidade; as principais reações observadas são apresentadas na tabela abaixo. Os acontecimentos foram transitórios e, normalmente, não interferiram com a terapêutica.

##### Lista tabelada de reações adversas

Com base em dados de ensaios clínicos, as reações adversas em doentes (adultos e crianças) a receberem ácido cólico são, de um modo geral, ligeiras a moderadas em termos de gravidade e são apresentadas na tabela que se segue.

As reações adversas são classificadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos, com base na seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muito raras ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas notificadas na literatura com uma frequência desconhecida são igualmente apresentadas na tabela abaixo.

Classe de sistemas de órgãos segundo a MedDRA	Termo preferencial	Frequência
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Neuropatia periférica ligeira	Frequente
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Diarreia	Frequente
	Náuseas ligeiras	Frequentes
	Refluxo ligeiro	Frequente
	Diarreia moderada	Frequente
	Esofagite de refluxo	Frequente
<i>Afeções hepatobiliares</i>	Icterícia	Frequente
	Transaminases séricas aumentadas	Desconhecido
	Pedras na vesícula	Desconhecido
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Lesão cutânea	Frequente
	Prurido	Desconhecido
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Mal-estar	Frequente

#### Descrição de reações adversas selecionadas

As reações adversas notificadas na literatura são prurido e transaminases séricas aumentadas em uma ou duas crianças tratadas com doses altas de ácido cólico; contudo, estas reações adversas desapareceram com uma redução da dosagem. Sabe-se também que a diarreia ocorre em casos de dosagem excessiva com ácido cólico.

Foram notificados pedras na vesícula após a terapêutica a longo prazo.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que 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**

Foram comunicados episódios de sobredosagem sintomática (ou regime posológico excessivo), incluindo sobredosagem acidental. As características clínicas limitaram-se ao prurido e à diarreia. As análises laboratoriais revelaram um aumento da gama glutamiltransferase (Gama GT) sérica, transaminases e das concentrações séricas de ácidos biliares. A redução da dose levou à resolução dos sinais clínicos e à correção dos parâmetros laboratoriais anómalos.

No caso de uma sobredosagem, o doente deve ser monitorizado e tratado de forma sintomática.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Terapêutica biliar e hepática, preparações de ácidos biliares; código ATC: A05AA03

### Mecanismo de ação

Após a administração de ácido cólico, verifica-se a ocorrência de uma regulação descendente da síntese do ácido biliar e observa-se uma forte diminuição ou um desaparecimento quase total dos ácidos biliares anómalos. Em simultâneo com o desaparecimento dos metabolitos atípicos do ácido biliar, observa-se uma redução e normalização consistentes das enzimas séricas hepáticas. O tratamento com o ácido cólico oral estimula o fluxo e a secreção biliares, inibe a produção e acumulação dos precursores hepatotóxicos e colestáticos do ácido biliar e facilita a absorção de gordura sem efeitos secundários tóxicos em doses terapêuticas.

### Efeitos farmacodinâmicos

Os erros congénitos da síntese do ácido biliar primário envolvem defeitos congénitos nas enzimas principais responsáveis pela catalização das reações chave na síntese dos ácidos cólico e quenodesoxicólico. Existem vários defeitos enzimáticos descritos na literatura. Alguns dos principais defeitos incluem, mas não se limitam aos seguintes:

- deficiência em esterol 27-hidroxilase (sob a forma de CTX)
- deficiência em AMACR
- deficiência em CYP7A1

O tratamento com o ácido cólico exógeno destina-se a substituir o ácido biliar fisiológico em casos de erros congénitos da síntese do ácido biliar. O ácido cólico é um dos ácidos biliares primários no ser humano de que dependem funções fisiológicas essenciais. O propósito de substituir o ácido cólico em falta é repor as funções principais deste ácido biliar, que consistem no transporte de lípidos sob a forma de micelas mistas, a ativação da digestão e absorção da colipase e gordura, a absorção das vitaminas lipossolúveis e a indução do fluxo biliar, impedindo, deste modo, a colestase.

A ação farmacodinâmica do ácido cólico consiste na inibição por *feedback* da síntese dos produtos tóxicos parciais biossintéticos do ácido biliar que resultam de bloqueios na via sintética do ácido biliar normal. O ácido cólico procede a uma regulação descendente da biossíntese do ácido biliar por ativação do FXR (*farnesoid X receptor*), que reprime a transcrição do gene CYP7A1 codificador da colesterol 7 $\alpha$ -hidroxilase, a enzima limitadora da velocidade na síntese do ácido biliar. Em cada uma das deficiências em ácido biliar primário causadas por defeitos enzimáticos na via da biossíntese, a ausência de ácidos biliares primários conduz a colestase e acumulação não regulada dos precursores tóxicos do ácido biliar. A fundamentação racional da terapêutica com ácido cólico é a melhoria do fluxo biliar, a absorção de gorduras e a restauração de uma inibição do *feedback* fisiológico na síntese do ácido biliar, reduzindo a produção dos precursores tóxicos do ácido biliar.

### Eficácia e segurança clínicas

O estudo CAC-91-10-10 (Investigação relativa à patogénese da doença hepática em doentes com erros congénitos do metabolismo do ácido biliar) foi realizado de 1992 a 2009 para avaliar a eficácia e segurança terapêuticas do ácido cólico no tratamento de doentes com erros congénitos identificados do metabolismo do ácido biliar. Tratou-se de um estudo sem ocultação, de braço único e não aleatorizado. Um total de 85 doentes participou no estudo clínico. Destes 85 doentes, 52 apresentavam distúrbios da síntese do ácido biliar primário, incluindo as seguintes 3 enzimas únicas:

- deficiência em Esterol 27-hidroxilase (sob a forma de CTX; n=5)
- deficiência em AMACR (n=1)
- deficiência CYP7A1 (n=1)

Um total de 79 doentes recebeu tratamento com ácido cólico, sendo que 49 deles sofriam de um defeito enzimático primário.

O estudo CAC-002-01 (um estudo de continuação, sem ocultação, de centro único e não aleatorizado das cápsulas de ácido cólico em participantes com erros congénitos da síntese do ácido biliar) foi a continuação do estudo CAC-91-10-10 e teve início a 1 de janeiro de 2010. O estudo foi concluído em 31 de julho de 2016. Seguiu um desenho sem ocultação, de braço único e não aleatorizado e incluiu participantes elegíveis que tinham recebido previamente ácido cólico no estudo CAC-91-10-10 e



CAC-001-01 e participantes recentemente diagnosticados. Avaliou-se a eficácia e segurança terapêuticas do tratamento com ácido cólico em doentes com erros congénitos do metabolismo do ácido biliar. Um total de 53 doentes participou no estudo clínico e recebeu pelo menos uma dose de ácido cólico; 22 (42%) nunca tinham recebido o tratamento, ou seja, receberam a sua primeira dose de ácido cólico durante o estudo CAC-002-01. Dos 53 doentes tratados, 41 (77%) apresentavam distúrbios da síntese do ácido biliar primário, incluindo deficiência em esteroide 27-hidroxilase (sob a forma de CTX; n=8) e deficiência em AMACR (n=1).

Em todos os estudos, procedeu-se à administração de uma dose de 10-15 mg/kg/dia.

A eficácia foi demonstrada de duas formas:

- (a) o tratamento com o ácido cólico causa uma melhoria da função hepática, conforme demonstrado por uma melhoria nos valores no teste da função hepática,
- (b) os dados de espectrometria de massa por bombardeamento com átomos rápidos (FAB-MS) demonstraram eficácia ao mostrarem que o tratamento com o ácido cólico provocou uma supressão dos ácidos biliares urinários anómalos que conduziram inicialmente ao diagnóstico.

De todos os doentes tratados no Estudo CAC-91-10-10, 49 doentes apresentavam um único defeito enzimático. Neste conjunto de doentes, cerca de um quarto tinha uma idade igual ou inferior a 6 meses no momento do diagnóstico, e cerca de um terço tinha entre 7 e 36 meses. Em média, os doentes neste subgrupo tinham 3 anos no início do tratamento, com idades mínima e máxima de 0 e 14 anos, respetivamente.

No Estudo CAC-002-01, a média de idades dos doentes no nível inicial era de 9,0 anos, com idades compreendidas entre 0,1 e 35,6 anos. É frequente os doentes afetados apresentarem comorbilidades significativas, incluindo afeção do SNC, sem possibilidade de tratamento por abordagem dos efeitos dos defeitos biliares.

Dos 49 doentes com um único defeito enzimático tratados no Estudo CAC-91-10-10 e incluídos na análise de segurança, 42 tinham sido sujeitos a, pelo menos, uma avaliação pré-tratamento e uma avaliação pós-tratamento a nível dos ácidos biliares urinários e testes da função hepática; a altura e peso, tendo ainda sido incluídos na análise de eficácia primária.

Dos 52 doentes descritos acima que foram incluídos no Estudo CAC-91-10-10 durante o período de estudo de 17 anos, 6 morreram, 3 não apresentaram evidências de tratamento, 4 concluíram o estudo, 10 foram perdidos no seguimento e, no caso de um doente, a recuperação de dados foi malsucedida.

Dos 41 doentes descritos acima que foram tratados no Estudo CAC-002-01, 13 doentes descontinuaram: 8 devido a AA, 1 por falta/perda de eficácia, 1 foi perdido para seguimento e 3 retiraram o consentimento.

No Estudo CAC-91-10-10, a análise da eficácia demonstrou que o tratamento com o ácido cólico melhorou significativamente (ou seja, diminuiu) a excreção urinária de ácido biliar em doentes com defeitos enzimáticos únicos. Também se observaram melhorias gerais em termos do grau de ácidos biliares urinários atípicos em grupos de defeito individual. Entre os doentes com CTX (N=3), os ácidos biliares urinários no nível inicial eram normais num doente e elevados em 2 doentes, elevados em todos os doentes na pior análise pós-tratamento e normais na melhor análise pós-nível inicial nos 3 doentes. As transaminases séricas estavam abaixo do LSN num doente e elevadas ( $\geq 2$  vezes o LSN) em 2 doentes no nível inicial, estavam elevadas em 2 doentes na pior análise pós-nível inicial mas estavam abaixo do LSN nos 3 doentes na melhor análise pós-tratamento.

A análise da eficácia demonstrou também que o tratamento com o ácido cólico melhorou significativamente os valores de ALT e AST no caso dos doentes estratificados por defeitos enzimáticos únicos. Relativamente aos diagnósticos primários, observaram-se alterações no sentido de melhorias nos valores de ALT e AST em grupos de defeito individual.



No estudo CAC-002-01, globalmente para os doentes com um único defeito enzimático, os ácidos biliares urinários e as transaminases séricas não estavam alteradas significativamente no pior valor pós-nível inicial em relação ao nível inicial. Foram observadas diferenças estatisticamente significativas, em relação ao nível inicial, na melhor análise pós-nível inicial dos ácidos biliares urinários, com decréscimos substanciais em anomalias marcadas, significativas e ligeiras, bem como aumentos no espectro normal. Foram igualmente observadas melhorias estatisticamente significativas, em relação ao nível inicial, nas melhores análises pós-nível inicial das transaminases séricas. A altura e o peso demonstraram melhorias semelhantes. Os valores médios totais da bilirrubina mantiveram-se estáveis na análise comparação do nível inicial com o pior valor pós-nível inicial e diminuíram na análise entre o nível inicial e o melhor pós-nível inicial.

Entre o subgrupo de doentes com CTX (n=8), 3 transitaram do CAC-91-10-10 e estavam a fazer tratamento com ácido cólico no início do estudo. Os restantes 5 doentes nunca tinham recebido o tratamento. Os ácidos biliares urinários eram normais em todos os doentes (100%) nas avaliações do nível inicial e pior pós-nível inicial e na maioria dos doentes (88%) na melhor avaliação pós-nível inicial; 1 doente (12%) apresentou uma ligeira elevação dos ácido biliares urinários na melhor avaliação pós-nível inicial. As transaminases séricas estavam abaixo do LSN na maioria dos doentes (71-100%) no nível inicial e na maioria dos doentes (86%) na pior avaliação pós-nível inicial e em todos os doentes (100%) na melhor avaliação pós-nível inicial.

#### População pediátrica

A experiência clínica notificada tem por base uma população de doentes com distúrbios da síntese do ácido biliar que inclui principalmente bebés a partir de um mês de idade, crianças e adolescentes.

#### Outras informações

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença e por razões éticas.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível anualmente sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A distribuição e os efeitos farmacológicos dos ácidos biliares, como o ácido cólico, estão essencialmente limitados à circulação enterohepática, o que inclui o intestino, a veia porta, o fígado e o trato biliar.

O ácido cólico administrado por via oral é absorvido por difusão passiva ao longo de toda a extensão do trato gastrointestinal. Após a sua absorção, o ácido cólico exógeno entrará no conjunto de ácido biliar do organismo e será sujeito a vários ciclos de circulação enterohepática. O ácido cólico passará para o fígado no sangue portal, no qual se liga moderadamente à albumina. No fígado, o ácido cólico é extraído do sangue portal por meio de múltiplos mecanismos, incluindo difusão passiva e transportadores. No interior do fígado, o ácido cólico é amidado em proporções específicas da espécie, com glicina e/ou taurina, numa forma mais hidrófila e conjugada. O ácido cólico conjugado é segregado para a bilis e passará para o intestino delgado onde, em associação com outros componentes da bilis, desempenhará a sua função digestiva principal. O ácido cólico conjugado é absorvido no íleo através dos transportadores, transferido de volta para o fígado e entra num outro ciclo da circulação enterohepática.

Qualquer ácido cólico conjugado não absorvido no íleo passará para a parte inferior do intestino, onde poderá ser sujeito a metabolismo bacteriano, sobretudo desconjugação e 7-desidroxilação. O ácido cólico e o ácido deoxicólico desconjugados, o produto da 7-desidroxilação, são absorvidos de forma passiva na parte inferior do intestino e transportados de volta para o fígado no sangue portal, onde ocorrerá reconjugação. Deste modo, a grande maioria do conjunto de ácido biliar é conservada e

circulará várias vezes durante a alimentação. Qualquer ácido cólico não absorvido será excretado nas fezes, inalterado ou após a desidroxilação via metabolismo bacteriano.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram efetuados estudos formais de segurança pré-clínica; contudo, os dados disponíveis na literatura não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

Existe um número limitado de estudos que demonstraram que o ácido cólico, administrado por via oral por um período máximo de 26 semanas com doses significativamente superiores à dose terapêutica, foi bem tolerado em animais, sem casos de mortalidade, efeitos no peso corporal ou consumo de alimentos nem evidências de achados macroscópicos ou microscópicos significativos no fígado. Em estudos de dose repetida, os efeitos do ácido cólico comunicados com frequência incluíram diminuição do peso corporal, diarreia e lesões hepáticas com transaminases elevadas, embora sejam consideradas como estando associadas aos efeitos farmacológicos do metabolismo do ácido biliar. Foi notificado um aumento do peso do fígado e pedras na vesícula em estudos de dose repetida com a administração concomitante de ácido cólico e colesterol.

Foi evidente uma tensão arterial ligeiramente aumentada em ratos após a toma, durante 30 dias, de ácido cólico, correspondente a cerca de 4 vezes a dose terapêutica, com respostas vasoconstritoras aumentadas à noradrenalina, juntamente com níveis diminuídos de aldosterona e aumento da corticosterona, mas sem sinais clínicos adversos.

O ácido cólico não é mutagénico; porém, a administração concomitante do ácido cólico com carcinogénicos conhecidos levou a uma formação maior de tumores, em comparação com o carcinogénico conhecido isoladamente. Isto levou à identificação do ácido cólico como promotor tumoral, através da hiperproliferação do epitélio colorretal na presença de ácidos biliares secundários.

A administração de uma dose única de ácido cólico por via intravenosa a ovelhas prenhes no final da gestação demonstrou uma exposição sistémica do feto ao ácido cólico, sem qualquer efeito na mãe ou nos fetos, salvo um aumento dos partos prematuros. Devido à conhecida elevada variabilidade inter-animais em termos de homeostasia do ácido cólico, desconhece-se qual a relevância dos dados em animais relativamente à segurança da terapêutica com ácido cólico. Os álcoois da bília biliar e os ácidos biliares exibem uma notável diversidade estrutural em todas as espécies animais.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina siliciada  
Estearato de magnésio

#### Revestimento da cápsula de 50 mg

Gelatina  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro vermelho (E172)

#### Tinta de impressão

Shellac (E904)  
Propilenoglicol (E1520)  
Solução de amónia, forte (E527)

Hidróxido de potássio (E525)

Óxido de ferro negro (E172)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

Após a abertura do frasco, o medicamento deve ser utilizado no prazo de 3 meses.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco branco em PEAD de 185 ml selado por indução com um fecho branco de 38 mm resistente a crianças, que consiste numa tampa de rosca em PEAD com entalhes e revestimento com um selo de indução (cartão, cera e película de alumínio).

Embalagem: 90 cápsulas.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

### Utilização na população pediátrica

No caso dos bebés e crianças que não conseguem engolir as cápsulas, as cápsulas podem ser abertas com cuidado e o seu conteúdo misturado com alimentos. No caso dos bebés pequenos, o conteúdo pode ser misturado com leite em pó para bebé, leite materno colhido ou puré de fruta e, no caso dos bebés e crianças com idade inferior a 6 anos, misturado com alimentos moles, como puré de batata ou puré de maçã. A mistura deve ser administrada de imediato após a preparação. A mistura do conteúdo da cápsula destina-se a ocultar qualquer sabor desagradável que resulte da abertura das cápsulas, embora não existam dados sobre a compatibilidade ou palatabilidade. O conteúdo das cápsulas apresenta-se sob a forma de grânulos finos no leite ou alimentos.

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/895/001

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO**

20 de novembro de 2015

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<{DD de mês de AAAA}>

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

Medicamento já não autorizado

▼ 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

Kolbam 250 mg cápsulas.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 250 mg de ácido cólico.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsula de 250 mg: cápsula de tamanho número 0 com uma cabeça (impressão preta "ASK002") e um corpo (impressão preta "250 mg") de cor branco. As cápsulas contêm um pó branco.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

- O Kolbam é indicado para o tratamento de erros congénitos da síntese do ácido biliar primário devido a deficiência em Esterol 27-hidroxilase (sob a forma de xantomatose cerebrotendinosa, CTX), deficiência em 2- (ou  $\alpha$ -) metilacil-CoA racemase (AMACR), deficiência em Colesterol 7 $\alpha$ -hidroxilase (CYP7A1) em bebés, crianças e adolescentes com idades entre 1 mês e 18 anos e em adultos.)

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por médicos, incluindo médicos pediátricos com experiência no tratamento de deficiências específicas.

#### Posologia

A dosagem recomendada para o ácido cólico no tratamento de erros congénitos da síntese do ácido biliar primário é de 10-15 mg/kg por dia, sob a forma de uma dose diária única ou em doses divididas, tanto nos doentes adultos como pediátricos. A dose deve ser subsequentemente ajustada para se obter o efeito pretendido, embora não deva exceder um máximo de 15 mg/kg/dia.

Sempre que a dose calculada não for um múltiplo de 50, será escolhida a dose mais próxima inferior ao máximo de 15 mg/kg/dia, desde que seja suficiente para suprimir os ácidos biliares urinários. Caso contrário, deverá ser escolhida a dose mais alta seguinte.

Os doentes devem ser inicialmente monitorizados de 3 em 3 meses durante o primeiro ano e, posteriormente, de 6 em 6 meses nos três anos subsequentes e, por fim, anualmente. No caso de ausência persistente de resposta terapêutica à monoterapia com ácido cólico, devem ser consideradas outras opções de tratamento (ver secção 4.4).

Durante o início da terapêutica e do ajuste posológico, os níveis séricos e urinários dos ácidos biliares devem ser monitorizados de forma intensiva, através de técnicas de análise apropriadas. Subsequentemente, devem ser determinadas as concentrações dos metabolitos anómalos dos ácidos biliares sintetizados. Deve optar-se pela dose mais baixa de ácido cólico que reduza de forma eficaz os metabolitos dos ácidos biliares para o valor mais próximo possível de zero.

Os doentes que tenham sido previamente tratados com outros ácidos biliares ou outras preparações de ácido cólico devem ser cuidadosamente monitorizados da mesma forma durante o início do tratamento com o Kolbam. A dose deve ser ajustada em conformidade, conforme descrito acima.

É igualmente necessário monitorizar os parâmetros hepáticos. O aumento concomitante da gama glutamiltransferase sérica (Gama GT), alanina aminotransferase (ALT) e/ou dos ácidos biliares séricos acima dos níveis normais pode ser indicativo de sobredosagem. Observaram-se aumentos transitórios das transaminases no início do tratamento com ácido cólico, que não apontam para a necessidade de redução da dose se a Gama GT não estiver elevada e se os níveis de ácidos biliares séricos estiverem a diminuir ou se situarem no intervalo normal.

Após o período inicial, os ácidos biliares séricos e urinários (através de técnicas de análise apropriadas) e os parâmetros hepáticos devem ser determinados todos os anos, pelo menos, e a dose ajustada em conformidade. Em períodos de crescimento rápido, doença concomitante e gravidez, é necessário realizar exames adicionais ou mais frequentes, para a monitorização da terapêutica (ver secção 4.6).

#### Populações especiais

##### *Doentes com hipertrigliceridemia familiar*

É de esperar que os doentes com um diagnóstico recente ou antecedentes familiares de hipertrigliceridemia familiar absorvam de forma deficiente o ácido cólico no intestino. A dose de ácido cólico para doentes com hipertrigliceridemia familiar deverá ser determinada e ajustada conforme necessário: podendo ser considerada uma dose alta para suprimir os ácidos biliares urinários (ver secção 4.4).

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia do ácido cólico em recém-nascidos com idade inferior a um mês de idade não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

##### *Doentes idosos (idade superior a 65 anos)*

A segurança e eficácia do ácido cólico em doentes idosos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

##### *Compromisso renal*

Não existem dados disponíveis relativos aos doentes com compromisso renal. Contudo, estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e a dose de ácido cólico ajustada individualmente.

##### *Compromisso hepático*

A maioria dos doentes com erros congénitos do metabolismo do ácido biliar apresentava algum grau de compromisso hepático no momento do diagnóstico; na maioria dos doentes, observou-se uma melhoria ou resolução do compromisso hepático com o tratamento. A dose de ácido cólico deve ser ajustada individualmente.

Não existem dados disponíveis relativos ao tratamento com ácido cólico em doentes com erros congénitos do metabolismo do ácido biliar com compromisso hepático não relacionado com a doença principal. Considerando a ausência de experiência em tais doentes, não podem ser fornecidas recomendações sobre os ajustes de dosagem. Os doentes com compromisso hepático não relacionado com a doença principal que são tratados com ácido cólico são monitorizados de perto.

#### Modo de administração

Recomenda-se que o ácido cólico seja tomado com alimentos (ver secção 4.5) aproximadamente à mesma hora todos os dias, de manhã e/ou à noite. As cápsulas devem ser engolidas inteiras, com água. No caso dos bebés e crianças que não conseguem engolir as cápsulas, as cápsulas podem ser abertas e o seu conteúdo adicionado ao leite em pó para bebé ou a sumo. Para informações adicionais, ver secção 6.6.

#### **4.3 Contraindicações**

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

Uso concomitante de fenobarbital (ver secção 4.5).

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

O tratamento com ácido cólico deve ser suspenso se, no caso de função hepatocelular anómala, determinada pelo tempo de protrombina, a função hepatocelular não melhorar no espaço de 3 meses a contar do início do tratamento com ácido cólico. Deve observar-se uma diminuição concomitante dos ácidos biliares totais na urina.

O tratamento deve ser suspenso mais cedo caso surjam indicadores claros de compromisso hepático grave.

#### Hipertrigliceridemia familiar

Os doentes com um diagnóstico recente ou antecedentes familiares de hipertrigliceridemia familiar podem apresentar uma absorção deficiente de ácido cólico no intestino. A dose de ácido cólico para os doentes com hipertrigliceridemia familiar deve ser determinada e ajustada conforme necessário (ver secção 4.2).

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação com ácido cólico e medicamentos ou alimentos administrados de forma concomitante.

Demonstrou-se que o fenobarbital aumenta o tamanho e a produção do conjunto de ácido cólico e, por conseguinte, tem um efeito antagonista na ação pretendida do ácido cólico nos doentes.

Consequentemente, o uso do fenobarbital em doentes tratados com ácido cólico é contraindicado (ver secção 4.3).

As interações medicamentosas com o ácido cólico estão essencialmente relacionadas com medicamentos com capacidade para interromperem a circulação enterohepática dos ácidos biliares, como os agentes sequestrantes colestiramina, colestipol ou colessevelam. Foi demonstrado que os antiácidos à base de alumínio adsorvem ácidos biliares *in vitro* e é de esperar que a administração destes medicamentos reduza os níveis do ácido cólico da mesma forma que os agentes sequestrantes de ácidos biliares. No caso de ser necessário utilizar uma preparação contendo uma destas substâncias, esta deve ser tomada pelo menos 5 horas antes ou depois do ácido cólico.

A ciclosporina altera a farmacocinética do ácido cólico através da inibição da captação hepática e secreção hepatobiliar dos ácidos biliares, bem como a sua farmacodinâmica por inibição do colesterol 7 $\alpha$ -hidroxilase. É de evitar a administração concomitante. Se a administração da ciclosporina for considerada necessária, os níveis séricos e urinários de ácidos biliares devem ser cuidadosamente monitorizados e a dose de ácido cólico ajustada em conformidade.

Os estrogénios, os contraceptivos orais e o clofibrato (e possivelmente outras substâncias hipolipemiantes) aumentam a secreção hepática de colesterol e estimulam a formação de pedras na vesícula de colesterol, com capacidade para contrariarem a eficácia do ácido cólico. Quaisquer



medicamentos envolvidos na colestase farmacologicamente induzida através da inibição dos transportadores podem reduzir a eficácia do tratamento com ácido cólico em administração concomitante. Nestes casos, os níveis biliares/séricos de ácido cólico devem ser monitorizados de perto e a dose ajustada em conformidade.

O efeito dos alimentos na biodisponibilidade do ácido cólico não foi estudado. Existe a possibilidade teórica de que a administração de alimentos possa aumentar a biodisponibilidade do ácido cólico e melhorar a tolerabilidade. Recomenda-se a toma do ácido cólico com alimentos (ver secção 4.2).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

A quantidade de dados de segurança sobre a utilização de ácido cólico em mulheres grávidas é limitada. Foi notificada a ocorrência de gravidezes com resultados normais em mulheres a tomarem ácido cólico.

Os dados limitados dos estudos em animais não relevaram toxicidade reprodutiva direta (ver secção 5.3). A utilização de ácido cólico pode ser considerada durante a gravidez se o médico considerar que os benefícios para a doente são superiores ao possível risco.

##### Amamentação

Existe informação insuficiente sobre a excreção de ácido cólico e respetivos metabolitos no leite humano. Os dados disponíveis em animais demonstraram excreção de ácido cólico no leite (ver secção 5.3). Em doses terapêuticas, não são esperados quaisquer efeitos sobre o lactente recém-nascido amamentado, porque a exposição sistémica da mulher a amamentar ao ácido cólico é negligenciável (ver secção 5.2). O ácido cólico pode ser utilizado durante o período de amamentação se o médico considerar que os benefícios para a doente são superiores ao possível risco.

##### Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre os efeitos do ácido cólico na fertilidade. Em doses terapêuticas, não são esperados efeitos a nível da fertilidade.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os efeitos de ácido cólico 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 (adultos e crianças) a receberem ácido cólico são, de um modo geral, ligeiras a moderadas em termos de gravidade; as principais reações observadas são apresentadas na tabela abaixo. Os acontecimentos foram transitórios e, normalmente, não interferiram com a terapêutica.

##### Lista tabelada de reações adversas

Com base em dados de ensaios clínicos, as reações adversas em doentes (adultos e crianças) a receberem ácido cólico são, de um modo geral, ligeiras a moderadas em termos de gravidade e são apresentadas na tabela que se segue.

As reações adversas são classificadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos, com base na seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muito raras ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas notificadas na literatura com uma frequência desconhecida são igualmente apresentadas na tabela abaixo.

<b>Classe de sistemas de órgãos segundo a MedDRA</b>	<b>Termo preferencial</b>	<b>Frequência</b>
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Neuropatia periférica ligeira	Frequente
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Diarreia Náuseas ligeiras Refluxo ligeiro Diarreia moderada Esofagite de refluxo	Frequente Frequentes Frequente Frequente Frequente
<i>Afeções hepatobiliares</i>	Icterícia Transaminases séricas aumentadas Pedras na vesícula	Frequente Desconhecido Desconhecido
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Lesão cutânea Prurido	Frequente Desconhecido
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Mal-estar	Frequente

#### Descrição de reações adversas selecionadas

As reações adversas notificadas na literatura são prurido e transaminases séricas aumentadas em uma ou duas crianças tratadas com doses altas de ácido cólico; contudo, estas reações adversas desapareceram com uma redução da dosagem. Sabe-se também que a diarreia ocorre em casos de dosagem excessiva com ácido cólico.

Foram notificados pedras na vesícula após a terapêutica a longo prazo.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que 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**

Foram comunicados episódios de sobredosagem sintomática (ou regime posológico excessivo), incluindo sobredosagem acidental. As características clínicas limitaram-se ao prurido e à diarreia. As análises laboratoriais revelaram um aumento da gama glutamiltransferase (Gama GT) sérica, transaminases e das concentrações séricas de ácidos biliares. A redução da dose levou à resolução dos sinais clínicos e à correção dos parâmetros laboratoriais anómalos.

No caso de uma sobredosagem, o doente deve ser monitorizado e tratado de forma sintomática.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Terapêutica biliar e hepática, preparações de ácidos biliares; código ATC: A05AA03

#### Mecanismo de ação

Após a administração de ácido cólico, verifica-se a ocorrência de uma regulação descendente da síntese do ácido biliar e observa-se uma forte diminuição ou um desaparecimento quase total dos ácidos biliares anómalos. Em simultâneo com o desaparecimento dos metabolitos atípicos do ácido biliar, observa-se uma redução e normalização consistentes das enzimas séricas hepáticas. O tratamento com o ácido cólico oral estimula o fluxo e a secreção biliares, inibe a produção e

acumulação dos precursores hepatotóxicos e colestáticos do ácido biliar e facilita a absorção de gordura sem efeitos secundários tóxicos em doses terapêuticas.

### Efeitos farmacodinâmicos

Os erros congénitos da síntese do ácido biliar primário envolvem defeitos congénitos nas enzimas principais responsáveis pela catalização das reações chave na síntese dos ácidos cólico e quenodesoxicólico. Existem vários defeitos enzimáticos descritos na literatura. Alguns dos principais defeitos incluem, mas não se limitam aos seguintes:

- deficiência em Esterol 27-hidroxilase (sob a forma de CTX)
- deficiência em AMACR
- deficiência em CYP7A1

O tratamento com o ácido cólico exógeno destina-se a substituir o ácido biliar fisiológico em casos de erros congénitos da síntese do ácido biliar. O ácido cólico é um dos ácidos biliares primários no ser humano de que dependem funções fisiológicas essenciais. O propósito de substituir o ácido cólico em falta é repor as funções principais deste ácido biliar, que consistem no transporte de lípidos sob a forma de micelas mistas, a ativação da digestão e absorção da colipase e gordura, a absorção das vitaminas lipossolúveis e a indução do fluxo biliar, impedindo, deste modo, a colestase.

A ação farmacodinâmica do ácido cólico consiste na inibição por *feedback* da síntese dos produtos tóxicos parciais biossintéticos do ácido biliar que resultam de bloqueios na via sintética do ácido biliar normal. O ácido cólico procede a uma regulação descendente da biossíntese do ácido biliar por ativação do FXR (*farnesoid X receptor*), que reprime a transcrição do gene CYP7A1 codificador da colesterol 7 $\alpha$ -hidroxilase, a enzima limitadora da velocidade na síntese do ácido biliar. Em cada uma das deficiências em ácido biliar primário causadas por defeitos enzimáticos na via da biossíntese, a ausência de ácidos biliares primários conduz a colestase e acumulação não regulada dos precursores tóxicos do ácido biliar. A fundamentação racional da terapêutica com ácido cólico é a melhoria do fluxo biliar, a absorção de gorduras e a restauração de uma inibição do *feedback* fisiológico na síntese do ácido biliar, reduzindo a produção dos precursores tóxicos do ácido biliar.

### Eficácia e segurança clínicas

O estudo CAC-91-10-10 (Investigação relativa à patogénese da doença hepática em doentes com erros congénitos do metabolismo do ácido biliar) foi realizado de 1992 a 2009 para avaliar a eficácia e segurança terapêuticas do ácido cólico no tratamento de doentes com erros congénitos identificados do metabolismo do ácido biliar. Tratou-se de um estudo sem ocultação, de braço único e não aleatorizado. Um total de 85 doentes participou no estudo clínico. Destes 85 doentes, 52 apresentavam distúrbios da síntese do ácido biliar primário, incluindo as seguintes 3 enzimas únicas:

- deficiência em Esterol 27-hidroxilase (sob a forma de CTX; n=5)
- deficiência em AMACR (n=1)
- deficiência em CYP7A1 (n=1)

Um total de 79 doentes recebeu tratamento com ácido cólico, sendo que 49 deles sofriam de um defeito enzimático primário..

- O estudo CAC-002-01 (um estudo de continuação, sem ocultação, de braço único e não aleatorizado das cápsulas de ácido cólico em participantes com erros congénitos da síntese do ácido biliar) foi a continuação do estudo CAC-91-10-10 e teve início a 1 de janeiro de 2010. O estudo foi concluído em 31 de julho de 2016. Seguiu um desenho sem ocultação, de braço único e não aleatorizado e incluiu participantes elegíveis que tinham recebido previamente ácido cólico no estudo CAC-91-10-10 e CAC-001-01 e participantes recentemente diagnosticados. Avaliou-se a eficácia e segurança terapêuticas do tratamento com ácido cólico em doentes com erros congénitos do metabolismo do ácido biliar. Um total de 53 doentes participou no estudo clínico e recebeu pelo menos uma dose de ácido cólico; 22 (42%) nunca tinham recebido o tratamento, ou seja, receberam a sua primeira dose de ácido cólico durante o estudo CAC-002-01. Dos 53 doentes tratados, 41 (77%) apresentavam distúrbios da síntese do ácido

biliar primário, incluindo deficiência em esteroide 27-hidroxiase (sob a forma de CTX; n=8) e deficiência em AMACR (n=1).

Em todos os estudos, procedeu-se à administração de uma dose de 10-15 mg/kg/dia.

A eficácia foi demonstrada de duas formas:

- (a) o tratamento com o ácido cólico causa uma melhoria da função hepática, conforme demonstrado por uma melhoria nos valores no teste da função hepática,
- (b) os dados de espectrometria de massa por bombardeamento com átomos rápidos (FAB-MS) demonstraram eficácia ao mostrarem que o tratamento com o ácido cólico provocou uma supressão dos ácidos biliares urinários anómalos que conduziram inicialmente ao diagnóstico.

De todos os doentes tratados no Estudo CAC-91-10-10, 49 doentes apresentavam um único defeito enzimático. Neste conjunto de doentes, cerca de um quarto tinha uma idade igual ou inferior a 6 meses no momento do diagnóstico, e cerca de um terço tinha entre 7 e 36 meses. Em média, os doentes neste subgrupo tinham 3 anos no início do tratamento, com idades mínima e máxima de 0 e 14 anos, respetivamente.

No Estudo CAC-002-01, a média de idades dos doentes no nível inicial era de 9,0 anos, com idades compreendidas entre 0,1 e 35,6 anos. É frequente os doentes afetados apresentarem comorbilidades significativas, incluindo afecção do SNC, sem possibilidade de tratamento por abordagem dos efeitos dos defeitos biliares.

Dos 49 doentes com um único defeito enzimático tratados no Estudo CAC-91-10-10 e incluídos na análise de segurança, 42 tinham sido sujeitos a, pelo menos, uma avaliação pré-tratamento e uma avaliação pós-tratamento a nível dos ácidos biliares urinários e testes da função hepática; a altura e peso, tendo ainda sido incluídos na análise de eficácia primária.

Dos 52 doentes descritos acima que foram incluídos no Estudo CAC-91-10-10 durante o período de estudo de 17 anos, 6 morreram, 3 não apresentaram evidências de tratamento, 4 concluíram o estudo, 10 foram perdidos no seguimento e, no caso de um doente, a recuperação de dados foi malsucedida.

Dos 41 doentes descritos acima que foram tratados no Estudo CAC-002-01, 13 doentes descontinuaram: 8 devido a AA, 1 por falta/perda de eficácia, 1 foi perdido para seguimento e 3 retiraram o consentimento.

No Estudo CAC-91-10-10, a análise da eficácia demonstrou que o tratamento com o ácido cólico melhorou significativamente (ou seja, diminuiu) a excreção urinária de ácido biliar em doentes com defeitos enzimáticos únicos. Também se observaram melhorias gerais em termos do grau de ácidos biliares urinários atípicos em grupos de defeito individual, alcançando significância estatística nos doentes com deficiência em 3 $\beta$ -hidroxi- $\Delta$ 5-C27-esteroide oxidoreductase (3 $\beta$ -hidroxi- $\Delta$ 5-C27-esteroide desidrogenase/isomerase ou 3 $\beta$ -HSD ou HSD3 $\beta$ 7) e  $\Delta$ 4-3-oxoesteroide 5 $\beta$ -redutase. Entre os doentes com CTX (N=3), os ácidos biliares urinários no nível inicial eram normais num doente e elevados em 2 doentes, elevados em todos os doentes na pior análise pós-tratamento e normais na melhor análise pós-nível inicial nos 3 doentes. As transaminases séricas estavam abaixo do LSN num doente e elevadas ( $\geq 2$  vezes o LSN) em 2 doentes no nível inicial, estavam elevadas em 2 doentes na pior análise pós-nível inicial mas estavam abaixo do LSN nos 3 doentes na melhor análise pós-tratamento.

A análise da eficácia demonstrou também que o tratamento com o ácido cólico melhorou significativamente os valores de ALT e AST no caso dos doentes estratificados por defeitos enzimáticos únicos. Relativamente aos diagnósticos primários, observaram-se alterações no sentido de melhorias nos valores de ALT e AST em grupos de defeito individual.

No estudo CAC-002-01, globalmente para os doentes com um único defeito enzimático, os ácidos biliares urinários e as transaminases séricas não estavam alteradas significativamente no pior valor pós-nível inicial em relação ao nível inicial. Foram observadas diferenças estatisticamente significativas, em

relação ao nível inicial, na melhor análise pós-nível inicial dos ácidos biliares urinários, com decréscimos substanciais em anomalias marcadas, significativas e ligeiras, bem como aumentos no espectro normal. Foram igualmente observadas melhorias estatisticamente significativas, em relação ao nível inicial, nas melhores análises pós-nível inicial das transaminases séricas. A altura e o peso demonstraram melhorias semelhantes. Os valores médios totais da bilirrubina mantiveram-se estáveis na análise comparação do nível inicial com o pior valor pós-nível inicial e diminuíram na análise entre o nível inicial e o melhor pós-nível inicial.

Entre o subgrupo de doentes com CTX (n=8), 3 transitaram do CAC-91-10-10 e estavam a fazer tratamento com ácido cólico no início do estudo. Os restantes 5 doentes nunca tinham recebido o tratamento. Os ácidos biliares urinários eram normais em todos os doentes (100%) nas avaliações do nível inicial e pior pós-nível inicial e na maioria dos doentes (88%) na melhor avaliação pós-nível inicial; 1 doente (12%) apresentou uma ligeira elevação dos ácido biliares urinários na melhor avaliação pós-nível inicial. As transaminases séricas estavam abaixo do LSN na maioria dos doentes (71-100%) no nível inicial e na maioria dos doentes (86%) na pior avaliação pós-nível inicial e em todos os doentes (100%) na melhor avaliação pós-nível inicial.

#### População pediátrica

A experiência clínica notificada tem por base uma população de doentes com distúrbios da síntese do ácido biliar que inclui principalmente bebés a partir de um mês de idade, crianças e adolescentes.

#### Outras informações

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença e por razões éticas.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível anualmente sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A distribuição e os efeitos farmacológicos dos ácidos biliares, como o ácido cólico, estão essencialmente limitados à circulação enterohepática, o que inclui o intestino, a veia porta, o fígado e o trato biliar.

O ácido cólico administrado por via oral é absorvido por difusão passiva ao longo de toda a extensão do trato gastrointestinal. Após a sua absorção, o ácido cólico exógeno entrará no conjunto de ácido biliar do organismo e será sujeito a vários ciclos de circulação enterohepática. O ácido cólico passará para o fígado no sangue portal, no qual se liga moderadamente à albumina. No fígado, o ácido cólico é extraído do sangue portal por meio de múltiplos mecanismos, incluindo difusão passiva e transportadores. No interior do fígado, o ácido cólico é amidado em proporções específicas da espécie, com glicina e/ou taurina, numa forma mais hidrófila e conjugada. O ácido cólico conjugado é segregado para a biliar e passará para o intestino delgado onde, em associação com outros componentes da biliar, desempenhará a sua função digestiva principal. O ácido cólico conjugado é absorvido no íleo através dos transportadores, transferido de volta para o fígado e entra num outro ciclo da circulação enterohepática.

Qualquer ácido cólico conjugado não absorvido no íleo passará para a parte inferior do intestino, onde poderá ser sujeito a metabolismo bacteriano, sobretudo desconjugação e 7-desidroxilação. O ácido cólico e o ácido deoxicólico desconjugados, o produto da 7-desidroxilação, são absorvidos de forma passiva na parte inferior do intestino e transportados de volta para o fígado no sangue portal, onde ocorrerá reconjugação. Deste modo, a grande maioria do conjunto de ácido biliar é conservada e circulará várias vezes durante a alimentação. Qualquer ácido cólico não absorvido será excretado nas fezes, inalterado ou após a desidroxilação via metabolismo bacteriano.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram efetuados estudos formais de segurança pré-clínica. Contudo, os dados disponíveis na literatura não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

Existe um número limitado de estudos que demonstraram que o ácido cólico, administrado por via oral por um período máximo de 26 semanas com doses significativamente superiores à dose terapêutica, foi bem tolerado em animais, sem casos de mortalidade, efeitos no peso corporal ou consumo de alimentos nem evidências de achados macroscópicos ou microscópicos significativos no fígado. Em estudos de dose repetida, os efeitos do ácido cólico comunicados com frequência incluíram diminuição do peso corporal, diarreia e lesões hepáticas com transaminases elevadas, embora sejam consideradas como estando associadas aos efeitos farmacológicos do metabolismo do ácido biliar. Foi notificado um aumento do peso do fígado e pedras na vesícula em estudos de dose repetida com a administração concomitante de ácido cólico e colesterol.

Foi evidente uma tensão arterial ligeiramente aumentada em ratos após a toma, durante 30 dias, de ácido cólico, correspondente a cerca de 4 vezes a dose terapêutica, com respostas vasoconstritoras aumentadas à noradrenalina, juntamente com níveis diminuídos de aldosterona e aumento da corticosterona, mas sem sinais clínicos adversos.

O ácido cólico não é mutagénico. Porém, a administração concomitante do ácido cólico com carcinogénicos conhecidos levou a uma formação maior de tumores, em comparação com o carcinogénico conhecido isoladamente. Isto levou à identificação do ácido cólico como promotor tumoral, através da hiperproliferação do epitélio colorretal na presença de ácidos biliares secundários.

A administração de uma dose única de ácido cólico por via intravenosa a ovelhas prenhes no final da gestação demonstrou uma exposição sistémica do feto ao ácido cólico, sem qualquer efeito na mãe ou nos fetos, salvo um aumento dos partos prematuros. Devido à conhecida elevada variabilidade inter-animais em termos de homeostasia do ácido cólico, desconhece-se qual a relevância dos dados em animais relativamente à segurança da terapêutica com ácido cólico. Os álcoois da bÍlis biliar e os ácidos biliares exibem uma notável diversidade estrutural em todas as espécies animais.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina siliciada

Estearato de magnésio

#### Revestimento da cápsula de 250 mg

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

#### Tinta de impressão

Shellac (E904)

Propilenoglicol (E1520)

Solução de amónia, forte (E527)

Hidróxido de potássio (E525)

Óxido de ferro negro (E172)



## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

Após a abertura do frasco, o medicamento deve ser utilizado no prazo de 3 meses.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco branco em PEAD de 185 ml selado por indução com um fecho branco de 38 mm resistente a crianças, que consiste numa tampa de rosca em PEAD com entalhes e revestimento com um selo de indução (cartão, cera e película de alumínio).

Embalagem: 90 cápsulas.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

### Utilização na população pediátrica

No caso dos bebés e crianças que não conseguem engolir as cápsulas, as cápsulas podem ser abertas com cuidado e o seu conteúdo misturado com alimentos. No caso dos bebés pequenos, o conteúdo pode ser misturado com leite em pó para bebé, leite materno colhido ou puré de fruta e, no caso dos bebés e crianças com idade inferior a 6 anos, misturado com alimentos moles, como puré de batata ou puré de maçã, de imediato. A mistura deve ser administrada de imediato após a preparação. A mistura do conteúdo da cápsula destina-se a ocultar qualquer sabor desagradável que resulte da abertura das cápsulas, embora não existam dados sobre a compatibilidade ou palatabilidade. O conteúdo das cápsulas apresenta-se sob a forma de grânulos finos no leite ou alimentos.

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/895/002

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO**

20 de novembro de 2015

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

<{DD de mês de AAAA}>



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

Medicamento já não autorizado

**ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL 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 EXCECIONAIS**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Patheon France  
40 boulevard de champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
França

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (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**

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. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos 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. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

## **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 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).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

### **• Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento em cada Estado-Membro, o titular da AIM acordará com a autoridade competente o material educacional final a empregar nesse Estado-Membro. O titular da AIM garantirá que, no momento do lançamento, todos os médicos que se preveja que venham a prescrever o medicamento receberão informações relativas à utilização correta e segura do medicamento.

O material educacional do médico deverá conter os seguintes elementos-chave:

- Resumo das Características do Medicamento
- Informações relativas a:
  - Cálculo da dose correta e a necessidade de informar os prestadores de cuidados sobre como administrar corretamente o medicamento
  - Sintomas e sinais de uma sobredosagem e respetivo controlo

**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:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
Monitorizar a segurança e eficácia a longo prazo nos doentes tratados com Kolbam incluídos num registo de doentes cujos detalhes estão refletidos no plano de gestão do risco. O registo monitorizará os dados acumulados relativos à eficácia e segurança no tratamento de erros congénitos na síntese do ácido biliar primário em bebés, crianças, adolescentes e adultos devido a deficiências em Esterol 27-hidroxiase (que se apresenta como xantomatose cerebrotendinosa, CTX), 2- (ou $\alpha$ -) metilacil-CoA racemase (AMACR) e Colesterol 7 $\alpha$ -hidroxiase (CYP7A1). Os relatórios relacionados com o progresso do recrutamento do registo serão submetidos com RPS e Reavaliações anuais. O progresso e os resultados do registo irão constituir a base das reavaliações anuais do perfil benefício-risco do Kolbam.	- RPS - Reavaliações anuais

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

*Medicamento já não autorizado*

**A. ROTULAGEM**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kolbam 50 mg cápsulas  
ácido cólico

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

Cada cápsula contém 50 mg de ácido cólico

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula.  
90 cápsulas.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Não mastigar.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via 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**

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.  
Utilizar no prazo de 3 meses após a abertura.



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

Devolver qualquer medicamento não utilizado ao seu farmacêutico, para eliminação

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

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

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

EU/1/13/895/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kolbam 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kolbam 50 mg cápsulas  
ácido cólico

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

Cada cápsula contém 50 mg de ácido cólico

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula  
90 cápsulas.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Não mastigar.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via 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**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.  
Utilizar no prazo de 3 meses após a abertura.

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

Devolver qualquer medicamento não utilizado ao seu farmacêutico, para eliminação

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

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

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

EU/1/13/895/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kolbam 250 mg cápsulas  
ácido cólico

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

Cada cápsula contém 250 mg de ácido cólico

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula.  
90 cápsulas.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Não mastigar.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via 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****9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.  
Utilizar no prazo de 3 meses após a abertura.

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

Devolver qualquer medicamento não utilizado ao seu farmacêutico, para eliminação

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

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

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

EU/1/13/895/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kolbam 250 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kolbam 250 mg cápsulas  
ácido cólico

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

Cada cápsula contém 250 mg de ácido cólico

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula  
90 cápsulas.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Não mastigar.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via 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**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.  
Utilizar no prazo de 3 meses após a abertura.

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

Devolver qualquer medicamento não utilizado ao seu farmacêutico, para eliminação

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

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

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

EU/1/13/895/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

*Medicamento já não autorizado*

**B. FOLHETO INFORMATIVO**



## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Kolbam 50 mg cápsulas Kolbam 250 mg cápsulas ácido cólico

▼ 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, farmacêutico ou enfermeiro.
- 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, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

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

### **1. O QUE É KOLBAM E PARA QUE É UTILIZADO**

Kolbam contém uma substância chamada ácido cólico.

No organismo, o ácido cólico é produzido de forma natural no fígado e faz parte da bÍlis, um líquido que ajuda na digestão e absorve gorduras e vitaminas a partir dos alimentos. O ácido cólico promove também o crescimento normal das crianças. Os doentes com determinados tipos de patologias conhecidas como erros congénitos da síntese biliar não conseguem produzir normalmente quer o ácido cólico quer a bÍlis, o que leva à produção e acumulação de substâncias anormais que podem ser prejudiciais para o fígado.

Kolbam é utilizado para o tratamento destes «erros congénitos da síntese do ácido biliar». Ao substituir o ácido cólico em falta, estimula a produção da bÍlis normal e ajuda a prevenir a acumulação das substâncias anormais no fígado. Nos bebés em crescimento, o tratamento com o ácido cólico contribui para o desenvolvimento normal do fígado e do sistema de circulação biliar.

Kolbam pode ser utilizado a partir de um mês de idade, e os doentes afetados por estas doenças necessitarão de tratamento para o resto da vida.

### **2. O QUE PRECISA DE SABER ANTES DE TOMAR KOLBAM**

#### **Não tome Kolbam**

- se tem alergia ao ácido cólico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está a tomar fenobarbital (um medicamento para o tratamento da epilepsia). Consulte a secção «Outros medicamentos e Kolbam».

### **Advertências e precauções**

Durante o tratamento, o seu médico realizará diversas análises ao sangue e à urina em diferentes ocasiões, para verificar como o seu organismo está a lidar com este medicamento e ajudar a determinar a dose de que precisa. Serão necessárias análises mais frequentes se apresentar um crescimento rápido, se estiver doente ou se estiver grávida.

Se sofrer de uma patologia chamada hipertrigliceridemia familiar, é possível que o seu médico tenha de aumentar a sua dose de ácido cólico.

O seu médico informá-lo-á se, por algum motivo, tiver de suspender o tratamento com o ácido cólico.

### **Crianças**

A segurança e eficácia do ácido cólico não foram estudadas em bebés com idade inferior a um mês.

### **Idosos**

A segurança e eficácia do ácido cólico não foram estudadas em pessoas com idade superior a 65 anos.

### **Outros medicamentos e Kolbam**

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

O fenobarbital pode impedir o funcionamento do ácido cólico. Por este motivo, não tome qualquer fenobarbital enquanto se encontrar a tomar ácido cólico. Consulte a secção anterior, «Não tome Kolbam».

A ciclosporina pode afetar os níveis de ácido cólico. Se considerar que é necessário que continue a tomar a ciclosporina, o seu médico irá controlar de perto os níveis de ácidos biliares no sangue e urina e ajustará a dose de ácido cólico em conformidade.

Os medicamentos utilizados para a diminuição dos níveis de colesterol no sangue, como a colestiramina, o colestipol ou o colessevelam e determinados antiácidos que contêm alumínio (por exemplo, medicamentos para alívio da indigestão) podem afetar a absorção do ácido cólico. O seu médico informá-lo-á de que deve tomar o ácido cólico pelo menos 5 horas antes ou depois da toma de outro medicamento.

Seguem-se alguns dos medicamentos que podem afetar o modo de funcionamento do Kolbam:

- estrogénios,
- contraceptivos orais,
- medicamentos redutores dos lípidos, como o clofibrato.

Estes aumentam a produção de colesterol no fígado e, conseqüentemente, impedem o funcionamento adequado do ácido cólico.

### **Gravidez e amamentação**

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

A utilização do ácido cólico pode ser considerada durante a gravidez se o seu médico considerar que os benefícios para si são superiores a qualquer possível risco. Consulte o seu médico.

Pode continuar a amamentar o seu bebé enquanto é tratada com o ácido cólico, dado que os níveis no leite materno são considerados demasiado baixos para serem prejudiciais para o bebé.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não se prevê que este medicamento afete a sua capacidade de condução de veículos ou utilização de máquinas.

### **3. COMO TOMAR KOLBAM**

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

A dose recomendada baseia-se no seu peso corporal (10 a 15 mg por kg), e deve ser tomada sob a forma de uma única dose, uma vez por dia, ou dividida em duas doses, uma de manhã e outra à noite. O seu médico indicar-lhe-á quantas cápsulas tem de tomar e quando deve tomá-las.

Recomenda-se que as cápsulas sejam tomadas com alimentos, dado que isto pode ajudar a tornar o ácido cólico mais eficaz, além de reduzir a probabilidade de diarreia.

#### **Utilização em crianças**

Nos bebés e crianças que não conseguem engolir cápsulas, abra a cápsula rodando-a cuidadosamente e adicione o conteúdo a leite em pó para bebé, leite materno colhido ou puré de fruta, num recipiente limpo adequado. A mistura deve ser administrada de imediato após a preparação.

Esta mistura do conteúdo da cápsula com alimentos deve ocultar qualquer sabor desagradável do medicamento. O conteúdo da cápsula apresenta-se sob a forma de grânulos finos no leite ou alimentos.

É importante administrar o conteúdo integral da cápsula ao bebé ou à criança pequena sempre que não for possível administrar as cápsulas inteiras. Tente garantir que, no caso de qualquer parte da dose ser cuspidada ou recusada, a mesma é novamente administrada.

#### **Utilização em adultos**

Engula cada cápsula inteira com água, imediatamente antes ou imediatamente depois dos alimentos. Não mastigue a cápsula. Não tome mais cápsulas do que o indicado pelo seu médico.

#### **Se tomar mais Kolbam do que deveria**

É improvável que o ácido cólico cause efeitos secundários graves, mas deve contactar o seu médico para obter informações caso você ou o seu filho tenha tomado mais do que a quantidade prescrita.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Kolbam**

Tome a dose seguinte logo que se lembre, desde que falem mais de 12 horas até à dose seguinte. Nunca tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar Kolbam**

Este medicamento destina-se a um tratamento a longo prazo. Se parar de o tomar, as substâncias anormais na bÍlis poderão acumular-se de novo, alcançando os níveis antes do início do tratamento, causando potencialmente lesões no fÍgado.

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 frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)**

- azia (refluxo gástrico)
- diarreia
- sensação de indisposição (mal-estar)
- amarelecimento da pele (icterícia)
- feridas da pele
- sensação de enjoo (náuseas ligeiras)
- sensação de formigueiro (neuropatia periférica ligeira)

### **Efeitos secundários de frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):**

- aumento das enzimas hepáticas (transaminases séricas)
- pedras na vesícula
- ligeira sensação de formigueiro (prurido)

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. 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 O KOLBAM**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Utilizar no prazo de 3 meses após a abertura.

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 de Kolbam**

- A substância ativa é o ácido cólico.  
Kolbam 50 mg: cada cápsula contém 50 mg de ácido cólico.  
Kolbam 250 mg: cada cápsula contém 250 mg de ácido cólico.

- Os outros componentes são:

#### **Conteúdo da cápsula:**

- Celulose microcristalina siliciada
- Estearato de magnésio

#### **Revestimento da cápsula:**

- Gelatina
- Dióxido de titânio (E171)

O Kolbam 50 mg contém também Óxido de ferro vermelho (E172).

### **Tinta de impressão**

- Shellac (E904)
- Propilenoglicol (E1520)
- Solução de amónia, forte (E527)
- Hidróxido de potássio (E525)
- Óxido de ferro negro (E172)

### **Qual o aspeto de Kolbam e conteúdo da embalagem**

Kolbam é fornecido na forma de cápsulas. Cada cápsula contém um pó branco. As cápsulas de 50 mg têm uma cor laranja (impressão preta "ASK001" e "50 mg"). As cápsulas de 250 mg têm uma cor branca (impressão preta "ASK002" e "250 mg").

As embalagens contêm 90 cápsulas.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

#### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

#### Fabricante

Patheon France  
40 boulevard de champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
França

**Este folheto foi revisto pela última vez em DD de mês de AAAA.**

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

### **Outras fontes de informação**

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