

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido quenodesoxicólico Leadiant 250 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 250 mg de ácido quenodesoxicólico.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Cápsula de tamaño 0: 21,7 mm de largo, con un cuerpo amarillo y una tapa naranja, que contiene un polvo blanco comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

El ácido quenodesoxicólico está indicado para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios producidos por la deficiencia de la 27-esterol-hidroxilasa (que se manifiesta como xantomatosis cerebrotendinosa [XCT]) en lactantes, niños y adolescentes de edades comprendidas desde 1 mes hasta 18 años, y adultos.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de XCT o de errores congénitos de la síntesis de ácidos biliares primarios.

Durante el inicio del tratamiento y el ajuste de dosis, se deben comprobar las concentraciones de colestanol en suero y/o de los alcoholes biliares en orina cada 3 meses hasta que se consiga el control metabólico, y anualmente a partir de ese momento. Se debe establecer la dosis mínima de ácido quenodesoxicólico que reduzca eficazmente el colestanol sérico y/o las concentraciones de alcoholes biliares en orina para que los valores se sitúen dentro de los intervalos normales. También debe vigilarse la actividad hepática. La elevación simultánea de las enzimas hepáticas por encima de los niveles normales puede ser una señal de sobredosis. Después del periodo de inicio, se debe analizar el colestanol, los alcoholes biliares en orina y la actividad hepática como mínimo anualmente y se debe ajustar la dosis adecuadamente (ver sección 4.4). Puede ser necesario realizar análisis adicionales o más frecuentes para vigilar el tratamiento durante los períodos de rápido crecimiento, enfermedades simultáneas y embarazo (ver sección 4.6).

Si la falta de respuesta al tratamiento con ácido quenodesoxicólico en monoterapia persiste, se deben considerar otras opciones de tratamiento.

Posología

Adultos

La dosis inicial en adultos es de 750 mg/día, dividida en tres tomas, siempre que sea suficiente para normalizar el colestanol en suero y/o los alcoholes biliares en orina. A partir de ahí, la dosis diaria puede aumentarse en incrementos de 250 mg hasta un máximo de 1000 mg/día si el colestanol en suero y los alcoholes biliares en orina siguen siendo elevados.

Población pediátrica (1 mes a 18 años)

La dosis inicial en niños es de 5 mg/kg/día dividida en tres tomas. Si la dosis calculada no es un múltiplo de 250 mg, se seleccionará la dosis más próxima por debajo del máximo de 15 mg/kg/día, siempre que sea suficiente para normalizar la concentración de colestanol en suero y/o los alcoholes biliares en orina.

Neonatos de menos de un mes

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de este medicamento en neonatos de menos de un mes de edad. Los datos sobre seguridad actualmente disponibles son limitados (ver sección 4.8).

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar la siguiente dosis a la hora programada. No se debe tomar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

No es necesario el ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia renal. No obstante, estos pacientes deben someterse a estrecha vigilancia y la dosis se debe ajustar de forma individual.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, estos pacientes deben someterse a estrecha vigilancia y la dosis se debe ajustar de forma individual.

Forma de administración

Vía oral. Las cápsulas de ácido quenodesoxicólico se pueden tomar con o sin alimentos. Las cápsulas duras deben tomarse enteras y con suficiente cantidad de agua, aproximadamente a la misma hora todos los días.

Para los lactantes y niños que no puedan tragarse las cápsulas, estas pueden abrirse con cuidado y añadir su contenido a una solución de bicarbonato de sodio al 8,4 %; ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Vigilancia

Después del periodo de inicio, se debe analizar el colestanol, los alcoholes biliares en orina y la actividad hepática como mínimo una vez al año y se debe ajustar la dosis de forma adecuada (ver sección 4.2). Puede ser necesario realizar análisis adicionales o más frecuentes para vigilar el tratamiento durante los periodos de rápido crecimiento, enfermedades simultáneas y embarazo (ver sección 4.6).

Administración simultánea del ácido quenodesoxicólico con otros medicamentos

No se recomienda la administración simultánea de este medicamento con ciclosporina, sirolimus o fenobarbital; ver sección 4.5.

El colestipol o los medicamentos antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y/o esmectita deben tomarse 2 horas antes o 2 horas después del ácido quenodesoxicólico, ver sección 4.5 para obtener más información.

El ácido quenodesoxicólico se debe tomar una hora antes de la colestiramina o entre 4 y 6 horas después, ver sección 4.5 para obtener más información.

No se recomienda la administración simultánea de este medicamento con anticonceptivos orales; ver sección 4.5 para obtener más información. Las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz, ver sección 4.6 para obtener más información.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con ácido quenodesoxicólico y otros medicamentos administrados de forma simultánea en pacientes con XCT.

Colestipol y medicamentos antiácidos

El ácido quenodesoxicólico no debe administrarse con colestipol ni con medicamentos antiácidos que contengan hidróxido de aluminio y/esmectita (óxido de aluminio), ya que estos preparados se unen al principio activo, el ácido quenodesoxicólico, en el intestino e impiden su reabsorción y eficacia. Si fuera necesario tomar un medicamento que contenga uno de estos principios activos, se debe administrar 2 horas antes o 2 horas después del ácido quenodesoxicólico.

Colestiramina

El ácido quenodesoxicólico no debe administrarse con colestiramina, ya que esta se une al ácido quenodesoxicólico en el intestino impidiendo su reabsorción y eficacia. Si fuera necesaria la administración de colestiramina, el ácido quenodesoxicólico se debe tomar una hora antes de la colestiramina o entre 4 y 6 horas después.

Ciclosporina y sirolimus

Se ha demostrado que la ciclosporina reduce la síntesis del ácido quenodesoxicólico al inhibir la CYP27A1 y al aumentar la actividad de la HMG-CoA-reductasa. Con el sirolimus se ha observado un efecto similar sobre la CYP27A1, aunque con dosis más altas. Se debe evitar la administración simultánea de ácido quenodesoxicólico con ciclosporina o sirolimus. Si la administración de ciclosporina o sirolimus se considera necesaria, se debe vigilar estrechamente la concentración de los alcoholes biliares en suero y en orina, y se debe ajustar la dosis de ácido quenodesoxicólico de forma adecuada.

Fenobarbital

La administración simultánea de ácido quenodesoxicólico con fenobarbital aumenta la HMG-CoA-reductasa y contrarresta uno de los efectos farmacodinámicos de este medicamento en la XCT. Si la administración de fenobarbital se considera necesaria, se debe vigilar estrechamente la concentración de los alcoholes biliares en suero y en orina, y se debe ajustar la dosis de ácido quenodesoxicólico de forma adecuada.

Anticonceptivos orales

La administración de anticonceptivos orales reduce las reservas de ácido quenodesoxicólico. Los anticonceptivos orales pueden, por lo tanto, empeorar la deficiencia subyacente y contrarrestar la eficacia del ácido quenodesoxicólico en la XCT. No se recomienda la administración simultánea de este medicamento con anticonceptivos orales.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. No se recomienda el uso de anticonceptivos orales en las pacientes que estén en tratamiento con ácido quenodesoxicólico, ver sección 4.5 para obtener más información.

Embarazo

Se ha observado que las pacientes con XCT y niveles altos de colesterol tienen embarazos con desenlaces adversos. En publicaciones médicas se ha informado de dos muertes intrauterinas en una madre con XCT. En la bibliografía médica también se han descrito dos embarazos en madres con XCT que dieron a luz a niños prematuros con indicios de retraso del crecimiento intrauterino. No hay datos o estos son limitados relativos al uso de ácido quenodesoxicólico en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar ácido quenodesoxicólico durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si el ácido quenodesoxicólico o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir, o no iniciar, el tratamiento con ácido quenodesoxicólico tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

El ácido quenodesoxicólico es un ácido biliar endógeno utilizado como terapia sustitutiva y no se prevé que tenga efectos en la fertilidad en dosis terapéuticas.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ácido quenodesoxicólico sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas en pacientes (adultos y pediátricos) en tratamiento con ácido quenodesoxicólico son generalmente leves o moderadas; las reacciones principales observadas se indican en la tabla siguiente.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, utilizando la terminología siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\,000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Término preferido	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las transaminasas Ictericia	frecuencia no conocida frecuencia no conocida

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En dos estudios observacionales del ácido quenodesoxicólico se notificó un total de tres reacciones adversas en tres de 63 pacientes (población de seguridad). Ninguna de las tres reacciones adversas fue grave. Se produjo un caso de estreñimiento leve intermitente en un adulto y otro en un niño. Se dio un caso de reacciones adversas hepáticas en un lactante de dos semanas diagnosticado con XCT, cuyo caso se trata en la sección siguiente.

Población pediátrica

En dos estudios observacionales del ácido quenodesoxicólico, se trató con este medicamento a un total de 14 pacientes pediátricos con XCT: 1 lactante (0 a < 2 años), 6 niños (2 a < 12 años) y 7 adolescentes (12 a < 18 años). Todos los pacientes pediátricos recibieron una dosis inicial de 15 mg/kg/día.

El único lactante incluido en el estudio presentó resultados elevados en las pruebas hepáticas seis semanas después de iniciar el tratamiento. La actividad hepática del lactante se normalizó tras suspender temporalmente el tratamiento con ácido quenodesoxicólico. Se reanudó el tratamiento con ácido quenodesoxicólico y se mantuvo con una dosis inferior, de 5 mg/kg/día, sin que hubiera más complicaciones.

Este caso de reacciones adversas hepáticas en un lactante se presentó con varios factores de confusión, como una infección simultánea de parechovirus, administración simultánea de medicamentos que afectan a la actividad hepática (aciclovir y fenobarbital) y presencia de hiperbilirrubinemia al nacer.

Debido a la baja frecuencia de la XCT, los datos publicados de los que se dispone no son suficientes para detectar una diferencia en la seguridad del ácido quenodesoxicólico en los distintos grupos de edades pediátricas o entre pacientes pediátricos y adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La posibilidad de daños producidos por sobredosis se considera extremadamente baja ya que, dado el eficaz mecanismo endógeno de eliminación y excreción, es muy poco probable que se produzca una acumulación de ácido quenodesoxicólico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Terapia hepatobiliar, ácidos biliares y derivados, código ATC: A05AA01

Mecanismo de acción

El ácido quenodesoxicólico exógeno se utiliza como terapia de sustitución para restablecer la inhibición por retroalimentación que se pierde por la deficiencia o ausencia del compuesto endógeno. En la XCT, un defecto en el gen CYP27A1 hace que haya una deficiencia en la enzima mitocondrial esterol 27-hidroxilasa. Esta deficiencia bloquea la síntesis de los ácidos biliares primarios por la vía clásica (vía neutra) y por la vía alternativa (ácida). No obstante, el ácido cólico se sigue formando mediante una vía microsómica alternativa. El resultado neto es un conjunto de ácidos biliares muy deficiente en ácido quenodesoxicólico, pero con bastante concentración de ácido cólico.

En la XCT, la deficiencia de ácido quenodesoxicólico produce una falta de retroalimentación de la colesterol-7 α -hidroxilasa (CYP7A1) y de la HMG-CoA-reductasa lo que provoca un aumento de la producción de ácidos biliares, alcoholes biliares y colestanol atípicos que producen las consecuencias patológicas de la enfermedad. El reemplazo exógeno con ácido quenodesoxicólico inhibe la CYP7A1 (a través del receptor nuclear “receptor farnesoid X”, FXR) y la HMG-CoA-reductasa, restableciendo de este modo la inhibición por retroalimentación.

Los efectos farmacodinámicos principales del ácido quenodesoxicólico son:

1. Reducción en la producción de colesterol: reduce el colestanol sérico (acción sobre la HMG-CoA-reductasa).
2. Reducción en la producción de colestanol: reduce el colestanol sérico (acción sobre la HMG-CoA-reductasa).
3. Reducción en la producción de alcoholes y ácidos biliares atípicos: mediante el restablecimiento de la inhibición por retroalimentación de la síntesis de ácidos biliares primarios (acción sobre la CYP7A1).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad se estudiaron en dos ensayos retrospectivos realizados en dos centros europeos. La media de edad de la población de pacientes incluidos en el estudio de referencia fue inferior (25,8 años) a la de la población del estudio de respaldo (35 años), un factor que también se reflejó en el nivel de discapacidad presente en las dos cohortes antes del inicio del tratamiento, siendo la del estudio de respaldo la que presentaba una puntuación inicial más alta en la escala de discapacidad.

En el estudio de referencia CDCA-STUK-15-001 el tratamiento de pacientes con XCT con una dosis de ácido quenodesoxicólico, de 750-1000 mg/día en adultos o de 5-15 mg/kg/día en lactantes y niños se asoció con descensos estadísticamente significativos en las concentraciones medias de colestanol en suero desde el inicio del estudio hasta las visitas posteriores en la población total y en los dos subgrupos de pacientes, de <21 años o \geq 21 años, en el primer tratamiento. Las concentraciones en orina de los alcoholes biliares descendieron. Las puntuaciones en las escalas de discapacidad neurológica (Rankin y EDSS) se estabilizaron o mejoraron en la última visita clínica en un 84,6 % y un 76,9 % de los pacientes, respectivamente. Las puntuaciones Rankin y EDSS medias mostraron un aumento muy pequeño (empeoramiento) desde el inicio hasta la última visita clínica de $0,08 \pm 0,74$ y $0,27 \pm 1,24$ en la población total, y este aumento no fue estadísticamente significativo. Se obtuvo una mejoría (un descenso) estadísticamente significativa ($p = 0,04$) de $-0,31 \pm 0,48$ en la puntuación media de la escala Rankin en el subgrupo de edad <21 años.

Los signos y síntomas de la enfermedad se resolvieron, mejoraron o se estabilizaron en la mayoría de los pacientes durante el transcurso del estudio. La diarrea desapareció en el 100 % (23/23 pacientes)

de los pacientes que presentaban este síntoma al inicio del estudio. Se logró la resolución, mejora o estabilización en el 88,9 % (16/18) de los pacientes con trastornos cognitivos. La epilepsia se resolvió en el 100 % (3/3 pacientes) y la polineuropatía se estabilizó o mejoró también en el 100 % (11/11). La disfunción piramidal mejoró o se estabilizó en el 60 % (10/15) y la disfunción cerebelar en el 88,7 % (12/14). Los trastornos psiquiátricos se resolvieron, mejoraron o estabilizaron en el 85,7 % (6/7) de los pacientes. Sin embargo, los síntomas parkinsonianos, una manifestación/asociación de enfermedad rara que se produjo en solo 2 pacientes durante el curso del estudio, no respondieron.

En el estudio de respaldo CDCA-STRCH-CR-14-001 el tratamiento de pacientes con XCT con una dosis de ácido quenodesoxicólico de 750 mg/día, administrada durante una mediana de tiempo de 5,75 años, se asoció a descensos estadísticamente significativos de las concentraciones medias de colesterol en suero desde el inicio del estudio, en comparación con los valores de cualquier visita posterior. Las concentraciones medias de 7 α -hidroxi-4-colesteno-3-ona descendieron significativamente en las visitas 1 y 2 con respecto a los valores iniciales. Las concentraciones de vitamina D y de hormona paratiroidea (PTH) descendieron en las dos visitas postratamiento con respecto a los valores iniciales, y las concentraciones medias de piruvato descendieron en la primera visita postratamiento con respecto a los valores iniciales. Las puntuaciones en las escalas Rankin y EDSS se mantuvieron estables en el 61,5 % y en el 50 % de los pacientes, respectivamente, pero se produjo un empeoramiento general de la puntuación media con respecto al valor inicial. Se observaron aumentos en la densidad mineral ósea (puntuación Z) en la zona lumbar en las dos visitas postratamiento y en toda la cadera en la segunda visita postratamiento. Los signos y los síntomas de la enfermedad se mantuvieron estables en la mayoría de los pacientes. La diarrea mejoró o desapareció en el 64,3 % de los pacientes que presentaban este síntoma al inicio del estudio.

Ningún paciente presentó acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento y el ácido quenodesoxicólico presentó un perfil de seguridad satisfactorio en relación con los parámetros de seguridad rutinarios de laboratorio (hematología y bioquímica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Solo existen datos de la población adulta.

En humanos, el ácido quenodesoxicólico es un ácido biliar endógeno estrechamente regulado por su secreción en la bilis a través de bombas exportadoras y su bioinactivación por sulfatación. Además de la sulfatación, los ácidos biliares también pueden bioinactivarse mediante glucuronidación.

El ácido quenodesoxicólico administrado por vía oral se absorbe en el intestino delgado. La reabsorción no es completa. Una pequeña cantidad de ácido quenodesoxicólico se elimina a través de las heces.

Los ácidos biliares, después de ser reabsorbidos en el intestino, aparecen conjugados con los aminoácidos glicina y taurina prácticamente por completo, y a continuación se vuelven a excretar a la bilis.

En el intestino, las bacterias se encargan de descomponer el ácido quenodesoxicólico y su conjugado de glicina o taurina. La desconjugación produce ácidos biliares libres, la oxidación del ácido 7-cetolítico y del ácido litocólico (ácido 3 α -hidroxicolánico) se forma por eliminación del grupo 7-hidroxi. Si bien el ácido 7-cetolítico puede transformarse parcialmente en el colon, y también en el hígado, en ácido quenodesoxicólico y en ácido ursodesoxicólico (ácido 3 α -, 7 β -di-hidroxicolánico), el ácido litocólico se absorbe poco y se elimina de forma mayoritaria a través de las heces.

La semivida biológica del ácido quenodesoxicólico es de aproximadamente 4 días.

La reabsorción del ácido quenodesoxicólico es variable (29 %-84 %). Tras el tratamiento con ácido quenodesoxicólico se inhibe la síntesis endógena de los ácidos biliares primarios, ácido cólico y ácido quenodesoxicólico.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de seguridad preclínicos oficiales. No obstante, los datos de estudios publicados no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis únicas, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Los estudios de toxicidad en roedores y primates, que no tienen un mecanismo eficaz para llevar a cabo las reacciones sulfatantes de conjugación del ácido litocólico, han mostrado hepatotoxicidad. Por el contrario, la conjugación mediante sulfatación del ácido litocólico en humanos evita la hepatotoxicidad manifiesta, como la que se ha observado en estudios de toxicidad en especies animales tras la administración repetida.

Toxicidad para la reproducción

En los estudios de la toxicidad en el desarrollo fetal realizados en ratas, hámsteres y primates no se observaron efectos teratogénicos. En los estudios realizados en monos Rhesus y babuinos se demostró que la administración de una dosis de ácido quenodesoxicólico en hembras preñadas (de 5-120 mg/kg/día en Rhesus y de 18-38 mg/kg/día en babuinos) producía una patología hepática en el feto en desarrollo. También se observaron efectos patológicos en las glándulas suprarrenales y en los riñones en los fetos de monos Rhesus. Los efectos sobre la madre en monos Rhesus, aunque no en babuinos, fueron: diarrea, vómitos, pérdida de peso y descenso del consumo de alimentos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Almidón de maíz
Esterato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Cubierta de la cápsula

Gelatina
Dióxido de titanio (E-171)
Amarillo de quinoleína (E-104)
Eritrosina (E-127)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Las cápsulas se presentan en blísteres de policloruro de vinilo (PVC) sellados con una lámina de aluminio y empaquetados en cajas de cartón.

Tamaño del envase: 100 cápsulas duras.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Pacientes que no pueden tragarse las cápsulas

Para niños (1 año a 11 años), adolescentes (12 años a 18 años) y adultos que no pueden tragarse las cápsulas, o que necesitan tomar dosis inferiores a 250 mg, se puede abrir una cápsula para añadir su contenido a 25 ml de bicarbonato de sodio (solución al 8,4 %, 1 mmol/ml) y mezclar para producir una suspensión que contiene 10 mg/ml de ácido quenodesoxicólico.

Para lactantes (1 mes a 11 meses): la cápsula se puede abrir para añadir su contenido a 50 ml de bicarbonato de sodio (solución al 8,4 %, 1 mmol/ml) para producir una suspensión que contiene 5 mg/ml de ácido quenodesoxicólico.

El principio activo se disuelve en la solución de bicarbonato de sodio y se convierte en suspensión dado que no todos los componentes de la cápsula son solubles. La suspensión se forma fácilmente y está lista cuando no quedan gránulos de polvo visibles sin disolver.

La suspensión resultante contiene 22,9 mg de sodio por ml, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas bajas en sodio.

Se recomienda que esta suspensión se prepare en la farmacia y que se proporcione las instrucciones a los padres sobre la forma de administrarla.

La suspensión debe conservarse en un envase de cristal. No refrigerar ni congelar. La suspensión permanece estable durante un máximo de 7 días.

En la farmacia le podrán suministrar jeringas para la dosificación oral del volumen y graduación adecuados para administrar la suspensión. Es preferible que las jeringas para administración oral lleven marcados los volúmenes correctos.

El médico debe proporcionar información sobre la dosis que se debe administrar al niño basándose en su peso. El intervalo de dosis en pacientes pediátricos (1 mes a 18 años) es de 5-15 mg/kg al día (ver sección 4.2).

En el apartado "Información para profesionales sanitarios" al final del prospecto se ofrece información adicional.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Leadiant GmbH
Liebherrstr. 22
80538 Munich
Alemania
Teléfono: +49 (0)89 4111 595 00

Fax: +49 (0) 89 4111 595 25
Correo electrónico: info@leadiantbiosciences.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1110/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 10 de abril de 2017
Fecha de la última renovación: 9 de diciembre de 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Pharmaloop S.L.
C/Bolivia, n.º 15
Polígono Industrial Azque
Alcalá de Henares
Madrid 28806
España

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPSSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Para recabar datos sobre la seguridad y la eficacia a largo plazo en pacientes tratados con ácido quenodesoxicólico, el TAC presentará los resultados de un estudio derivado de un registro de pacientes (lactantes, niños y adolescentes de 1 mes a 18 años de edad y adultos) con errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares debidos a la deficiencia de la esterol-27-hidroxilasa.	Resultados del estudio: IPS y revisiones anuales

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
CAJA EXTERIOR**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido quenodesoxicólico Leadiant 250 mg cápsulas duras
Ácido quenodesoxicólico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 250 mg de ácido quenodesoxicólico.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

100 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Leadiant GmbH
Liebherrstr. 22
80538 Munich
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1110/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ácido quenodesoxicólico Leadiant

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
ENVASES BLÍSTER**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido quenodesoxicólico Leadiant 250 mg cápsulas duras
Ácido quenodesoxicólico

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Leadiant GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Ácido quenodesoxicólico Leadiant 250 mg cápsulas duras ácido quenodesoxicólico

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ácido quenodesoxicólico Leadiant y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ácido quenodesoxicólico Leadiant
3. Cómo tomar Ácido quenodesoxicólico Leadiant
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ácido quenodesoxicólico Leadiant
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ácido quenodesoxicólico Leadiant y para qué se utiliza

Las cápsulas de Ácido quenodesoxicólico Leadiant contienen una sustancia denominada ácido quenodesoxicólico. Esta sustancia se produce normalmente en el hígado, a partir del colesterol. Forma parte de la bilis, un líquido que ayuda a digerir las grasas y las vitaminas de los alimentos. Los pacientes que padecen una enfermedad rara denominada xantomatosis cerebrotendinosa (XCT) no pueden producir ácido quenodesoxicólico, lo que causa una acumulación de depósitos de ácidos grasos en varias partes del organismo. Esta acumulación puede causar daños en las zonas afectadas.

Las cápsulas de Ácido quenodesoxicólico Leadiant tratan la XCT reponiendo el ácido quenodesoxicólico, evitando por tanto la acumulación de depósitos de ácidos grasos.

Las cápsulas de Ácido quenodesoxicólico Leadiant se pueden usar a partir del primer mes de vida y los pacientes con XCT requieren tratamiento durante el resto de su vida.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ácido quenodesoxicólico Leadiant

No tome Ácido quenodesoxicólico Leadiant

- si es alérgico al ácido quenodesoxicólico o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Ácido quenodesoxicólico Leadiant se debe usar bajo supervisión médica. Durante el tratamiento, su médico le hará análisis de sangre y orina para vigilar su respuesta a este medicamento y para ajustar la dosis si fuera necesario. Si crece con rapidez, si está enfermo (si tiene, p. ej., problemas de hígado) o si está embarazada, puede ser necesario que le hagan pruebas con más frecuencia. Su médico le avisará si hubiera alguna razón por la que tuviera que suspender el tratamiento con Ácido quenodesoxicólico Leadiant.

Lactantes (menores de 1 mes)

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Ácido quenodesoxicólico Leadiant en lactantes de menos de un mes de edad.

Otros medicamentos y Ácido quenodesoxicólico Leadiant

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Los siguientes medicamentos pueden afectar a los niveles de Ácido quenodesoxicólico Leadiant:

- ciclosporina y sirolimus (medicamentos utilizados para inhibir el sistema inmunitario);
- fenobarbital (un medicamento para la epilepsia).

Si su médico considera necesario que tome ciclosporina, sirolimus o fenobarbital, le harán un seguimiento estrecho de los resultados de los análisis de sangre y orina, y ajustarán la dosis de Ácido quenodesoxicólico Leadiant si fuera necesario.

Los anticonceptivos orales pueden influir en el funcionamiento de Ácido quenodesoxicólico Leadiant haciéndolo menos eficaz. No se recomienda tomar anticonceptivos orales durante el tratamiento con Ácido quenodesoxicólico Leadiant. Consulte con su médico sobre otros métodos anticonceptivos adecuados.

Los siguientes medicamentos pueden reducir el efecto de Ácido quenodesoxicólico Leadiant:

- colestiramina, colestipol (denominados secuestradores de ácidos biliares);
- los medicamentos para tratar el ardor de estómago (antiácidos) que contienen hidróxido de aluminio y/o esmectita (óxido de aluminio).

En caso de tener que tomar colestiramina, tome Ácido quenodesoxicólico Leadiant una hora antes de la colestiramina o entre 4 y 6 horas después.

En cuanto a colestipol o los medicamentos para tratar el ardor de estómago, se deben tomar 2 horas antes o 2 horas después de tomar Ácido quenodesoxicólico Leadiant.

Consulte a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos.

Embarazo

No se recomienda tomar Ácido quenodesoxicólico Leadiant durante el embarazo. Puede suponer un riesgo para el feto. Si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Lactancia

Se desconoce si Ácido quenodesoxicólico Leadiant se excreta en la leche materna. Informe a su médico si está en periodo de lactancia o tiene intención de hacerlo. Su médico le ayudará a decidir si es necesario interrumpir la lactancia o dejar de tomar Ácido quenodesoxicólico Leadiant, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Anticonceptivos en mujeres

Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz mientras estén en tratamiento con Ácido quenodesoxicólico Leadiant. No se recomiendan los anticonceptivos orales (ver Otros medicamentos y Ácido quenodesoxicólico Leadiant). Consulte con su médico sobre otros métodos anticonceptivos adecuados.

Conducción y uso de máquinas

No se prevé que Ácido quenodesoxicólico Leadiant afecte a su capacidad para conducir o usar máquinas.

3. Cómo tomar Ácido quenodesoxicólico Leadiant

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. La dosis inicial habitual es de una cápsula de 250 mg tres veces al día.

La dosis máxima es de una cápsula de 250 mg tres veces al día. La dosis máxima es de una cápsula de 250 mg cuatro veces al día. Las cápsulas deben tomarse enteras y con agua, aproximadamente a la misma hora todos los días. Las cápsulas se pueden tomar con o sin alimentos. El médico puede decidir aumentarle la dosis dependiendo de cómo su organismo responda al tratamiento. El médico le indicará cuántas cápsulas necesita tomar y cuándo debe tomarlas.

Uso en niños y adolescentes (de un mes a 18 años)

En lactantes, niños y adolescentes, la dosis se debe calcular en función del peso. La dosis inicial será de 5 mg por kg al día. La dosis máxima para niños es de 15 mg por kg al día. El médico decidirá el número y la frecuencia de las tomas para cubrir la dosis total diaria del niño. El médico puede decidir cambiar la dosis dependiendo de cómo el organismo del niño responda al tratamiento.

Para lactantes, niños y adultos que no puedan tragar cápsulas y/o necesiten tomar una dosis de menos de 250 mg, estas se pueden abrir y mezclar con una solución de bicarbonato de sodio al 8,4 %. El principio activo se disuelve en la solución de bicarbonato de sodio pero no todos los componentes de la cápsula son solubles por lo que aparecerá como una mezcla. Su farmacia podría prepararle y proporcionarle esta mezcla. La mezcla se debe proporcionar en un frasco de vidrio y puede conservarse durante un máximo de 7 días. No refrigerar ni congelar la mezcla. El médico o el farmacéutico le darán instrucciones sobre la cantidad y la frecuencia con la que debe administrar la mezcla al niño. Esta mezcla contiene sodio; informe a su médico si sigue una dieta baja en sodio.

Si toma más Ácido quenodesoxicólico Leadiant del que debe

Ácido quenodesoxicólico Leadiant tiene muy baja probabilidad de causar efectos adversos graves. Si usted, o el niño, ha tomado más cantidad de la prescrita, póngase en contacto con su médico.

Si olvidó tomar Ácido quenodesoxicólico Leadiant

Sáltese la dosis olvidada y tómese la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Ácido quenodesoxicólico Leadiant

Este medicamento es para uso a largo plazo. No deje de tomar Ácido quenodesoxicólico Leadiant sin consultar primero con el médico. Si deja de tomar este medicamento sus síntomas podrían empeorar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones adversas de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- estreñimiento;
- alteraciones en los análisis de la función hepática (aumento de las transaminasas);
- color amarillento de la piel y del blanco de los ojos (ictericia)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la

comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ácido quenodesoxicólico Leadiant

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en los blísteres después de “CAD/EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ácido quenodesoxicólico Leadiant

- El principio activo es ácido quenodesoxicólico. Cada cápsula contiene 250 mg de ácido quenodesoxicólico.
- Los demás componentes son:
Cada cápsula contiene: almidón de maíz, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra. Cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E-171), amarillo de quinoleína (E-104), eritrosina (E-127).

Aspecto del producto y contenido del envase

Ácido quenodesoxicólico Leadiant se presenta en cápsulas duras de tamaño 0 y 21,7 mm de largo. Las cápsulas están formadas por un cuerpo amarillo y una tapa naranja que contiene un polvo blanco comprimido.

Ácido quenodesoxicólico Leadiant está disponible en blísteres que contienen 100 cápsulas duras.

Titular de la autorización de comercialización

Leadiant GmbH
Liebherrstr. 22
80538 Munich
Alemania
Correo electrónico: info@leadiantbiosciences.com

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Información para profesionales sanitarios

Preparación del ácido quenodesoxicólico en suspensión

Para los niños y adolescentes (1 año a 18 años) así como adultos que no pueden tragar las cápsulas, o que necesitan tomar dosis inferiores a 250 mg, se puede abrir una cápsula para añadir su contenido a 25 ml de bicarbonato de sodio (solución al 8,4 %, 1 mmol/ml) para producir una suspensión que contiene 10 mg/ml de ácido quenodesoxicólico.

Para lactantes (1 mes a 11 meses): se puede abrir una cápsula para añadir su contenido a 50 ml de bicarbonato de sodio (solución al 8,4 %, 1 mmol/ml) para producir una suspensión que contiene 5 mg/ml de ácido quenodesoxicólico.

Remueva la mezcla hasta que todo el polvo quede en suspensión. Asegúrese de introducir dentro del vaso de mezcla todo el polvo que haya quedado en los bordes y remueva el contenido (durante unos 5 minutos) hasta que la mezcla quede homogénea sin residuos de polvo visibles. La mezcla estará lista cuando no queden residuos de polvo visibles.

La suspensión resultante contiene 22,9 mg de sodio por ml, lo que se debe tener en cuenta en pacientes con dietas bajas en sodio.

La suspensión se forma fácilmente y está lista cuando no queden residuos de polvo visibles. Se recomienda que esta suspensión se prepare en la farmacia y que se proporcione las instrucciones a los padres sobre la forma de administrarla.

La suspensión debe conservarse en un envase de cristal. No refrigerar ni congelar. La suspensión permanece estable durante un máximo de 7 días.

En la farmacia le podrán suministrar jeringas para la dosificación oral del volumen y graduación adecuados para administrar la suspensión. Es preferible que las jeringas para administración oral lleven marcados los volúmenes correctos.

En el recipiente debe colocarse una etiqueta de la farmacia que incluya el nombre del paciente, las instrucciones para las dosis, la fecha de caducidad, el nombre del medicamento y cualquier otra información requerida por la normativa local de las farmacias.

El médico debe proporcionar información sobre la dosis que se debe administrar al niño basándose en su peso. El intervalo de dosis en pacientes pediátricos (1 mes a 18 años) es de 5-15 mg/kg al día.

Cálculo de la dosis (niños de 1 a 11 años, adolescentes de 12 a 18 años y adultos): 10 mg/ml de ácido quenodesoxicólico en suspensión

Dosis diaria:	$(\text{Peso en kg} \times \text{dosis en mg/kg}) = \text{dosis diaria en mg}$
Dosis dividida*	<u>(Dosis diaria en mg)</u> = dosis dividida en mg Frecuencia de la dosis
Volumen para administrar:	<u>(Dosis dividida en mg x 1 ml)</u> = cantidad de suspensión para administrar 10 mg
Ejemplo:	<p>Paciente de 10 kg con una dosis de 15 mg/kg de ácido quenodesoxicólico.</p> <p>La dosis total diaria = $10 \text{ kg} \times 15 \text{ mg/kg} = 150 \text{ mg}$</p> <p>La dosis dividida en tres tomas diarias = $\frac{150 \text{ mg}}{3} = 50 \text{ mg}$</p> <p>La cantidad correspondiente de solución para administrar = $(50 \text{ mg} \times 1 \text{ ml}) = 5 \text{ ml}$ 10 mg</p>

*el número de dosis divididas depende de la prescripción del médico.

Cálculo de la dosis (lactantes de 1 mes a 11 meses): 5 mg/ml de ácido quenodesoxicólico en suspensión

Dosis diaria:	$(\text{Peso en kg} \times \text{dosis en mg/kg}) = \text{dosis diaria en mg}$
Dosis dividida*	<u>(Dosis diaria en mg)</u> = dosis dividida en mg (Frecuencia de la dosis)
Volumen para administrar:	<u>(Dosis dividida en mg x 1 ml)</u> = cantidad de suspensión para administrar 5 mg
Ejemplo:	<p>Paciente de 3 kg con una dosis de 5 mg/kg de ácido quenodesoxicólico.</p> <p>La dosis total diaria = $3 \text{ kg} \times 5 \text{ mg/kg} = 15 \text{ mg}$</p> <p>La dosis dividida en tres tomas diarias = $\frac{15 \text{ mg}}{3} = 5 \text{ mg}$</p> <p>La cantidad correspondiente de solución para administrar = $(5 \text{ mg} \times 1 \text{ ml}) = 1 \text{ ml}$ 5 mg</p>

*el número de dosis divididas depende de la prescripción del médico.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para el ácido quenodesoxicólico (errores congénitos de la síntesis de ácidos biliares primarios, xantomatosi, solo medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado), las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

Teniendo en cuenta los datos acumulados disponibles sobre reacciones adversas hepáticas procedentes de la bibliografía y de notificaciones espontáneas, así como un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que existe al menos una posibilidad razonable de una relación causal entre el ácido quenodesoxicólico y el aumento de transaminasas y la ictericia

El PRAC llegó a la conclusión de que la información del producto de los medicamentos que contienen ácido quenodesoxicólico debe modificarse en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para el ácido quenodesoxicólico (errores congénitos de la síntesis de ácidos biliares primarios, xantomatosi, solo medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado), el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) ácido quenodesoxicólico (errores congénitos de la síntesis de ácidos biliares primarios, xantomatosi, solo medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.