

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Acido chenodesossicolico Leadiant 250 mg capsule rigide

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni capsula rigida contiene 250 mg di acido chenodesossicolico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida

Capsula dimensione 0, 21,7 mm di lunghezza con un corpo giallo e una capsula di chiusura arancione, contenente una polvere bianca compressa.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

L'acido chenodesossicolico è indicato per il trattamento di errori congeniti della sintesi degli acidi biliari primari dovuti alla deficienza di sterolo 27-idrossilasi (che si presenta come xantomatosi cerebrotendinea (CTX)) in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 1 mese e 18 anni e negli adulti.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da medici esperti nella gestione della CTX o di errori congeniti della sintesi degli acidi biliari primari.

Durante l'inizio della terapia e l'aggiustamento della dose, i livelli sierici di colestano e/o degli alcoli biliari nelle urine devono essere controllati ogni 3 mesi fino a controllo metabolico e poi annualmente. Deve essere scelta la dose più bassa di acido chenodesossicolico in grado di ridurre efficacemente i livelli di colestano sierico e/o di alcoli biliari nelle urine entro i limiti normali. Deve essere monitorata anche la funzionalità epatica. Un aumento concomitante degli enzimi epatici oltre i livelli normali potrebbe indicare sovradosaggio. Dopo il periodo iniziale, colestano, alcoli biliari nelle urine e funzionalità epatica devono essere determinati ogni anno, come minimo, e la dose deve essere aggiustata di conseguenza (vedere paragrafo 4.4). Potrebbe essere necessario eseguire indagini supplementari o più frequenti per monitorare la terapia durante i periodi di crescita rapida, malattie concomitanti e gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

In caso di persistente mancanza di risposta terapeutica alla monoterapia con acido chenodesossicolico, devono essere considerate altre opzioni di trattamento.

## Posologia

### *Adulti*

La dose iniziale negli adulti è di 750 mg/die, in tre dosi frazionate a condizione che sia sufficiente a normalizzare il colestanolo sierico e/o gli alcoli biliari nelle urine. La dose giornaliera può essere aumentata successivamente in incrementi di 250 mg fino a un massimo di 1000 mg/die se il colestanolo sierico e/o gli alcoli biliari nelle urine rimangono elevati.

### *Popolazione pediatrica (1 mese-18 anni)*

La dose iniziale nei bambini è 5 mg/kg/die in tre dosi frazionate. Se la dose calcolata non è un multiplo di 250 mg, deve essere scelta la dose più vicina inferiore alla dose massima di 15 mg/kg/die, a condizione che sia sufficiente a normalizzare il colestanolo sierico e/o gli alcoli biliari nelle urine.

### *Neonati di età inferiore a un mese*

La sicurezza e l'efficacia nei neonati di età inferiore a un mese non sono state stabilite. Sono disponibili dati di sicurezza limitati (vedere paragrafo 4.8).

### *Dose saltata*

Se il paziente salta una dose, deve prendere quella successiva all'ora prevista. Non deve essere assunta una dose doppia per compensare la dose saltata.

### *Popolazioni speciali*

#### *Pazienti anziani (≥ 65 anni)*

L'aggiustamento della dose non è necessario.

#### *Insufficienza renale*

Non ci sono dati disponibili per i pazienti con insufficienza renale. Tuttavia, questi pazienti devono essere attentamente monitorati e la dose deve essere titolata singolarmente.

#### *Insufficienza epatica*

Non ci sono dati disponibili per i pazienti con insufficienza epatica. Tuttavia, questi pazienti devono essere attentamente monitorati e la dose deve essere titolata singolarmente.

## Modo di somministrazione

Uso orale. Le capsule di acido chenodesossicolico possono essere assunte con o senza cibo. Le capsule rigide devono essere assunte intere con acqua sufficiente all'incirca alla stessa ora ogni giorno.

Per i neonati e i bambini che non possono deglutire le capsule, queste possono essere aperte con attenzione e il loro contenuto può essere aggiunto a una soluzione di bicarbonato di sodio 8,4%, vedere paragrafo 6.6.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Monitoraggio

Dopo il periodo iniziale, colestanolo, alcoli biliari nelle urine e funzionalità epatica devono essere determinati ogni anno, come minimo, e la dose deve essere aggiustata di conseguenza (vedere paragrafo 4.2). Potrebbe essere necessario eseguire indagini supplementari o più frequenti per monitorare la terapia durante i periodi di crescita rapida, malattie concomitanti e gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

### Somministrazione concomitante dell'acido chenodesossicolico con altri medicinali

Non è raccomandata la somministrazione concomitante con ciclosporina, sirolimus e fenobarbital, vedere paragrafo 4.5 per ulteriori dettagli.

Il colestipolo o medicinali antiacidi contenenti idrossido di alluminio e/o smectite devono essere assunti 2 ore prima o dopo l'assunzione di acido chenodesossicolico, vedere paragrafo 4.5 per ulteriori dettagli.

L'acido chenodesossicolico deve essere assunto un'ora prima della colestiramina o 4-6 ore dopo, vedere paragrafo 4.5 per ulteriori dettagli.

Non è raccomandata la somministrazione concomitante con contraccettivi orali, vedere il paragrafo 4.5 per ulteriori dettagli. Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace, vedere paragrafo 4.6 per ulteriori dettagli.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Nei pazienti affetti da CTX, non sono stati effettuati studi d'interazione con l'acido chenodesossicolico e medicinali somministrati contemporaneamente.

#### Colestipolo e medicinali antiacidi

L'acido chenodesossicolico non deve essere somministrato insieme con colestipolo o medicinali antiacidi contenenti idrossido di alluminio e/o smectite (ossido di alluminio), in quanto questi preparati si legano al principio attivo dell'acido chenodesossicolico nell'intestino e ne ostacolano il riassorbimento e l'efficacia. Se è necessario assumere un medicinale contenente uno di questi principi attivi, questo deve essere assunto 2 ore prima o dopo l'assunzione di acido chenodesossicolico.

#### Colestiramina

L'acido chenodesossicolico non deve essere somministrato insieme con colestiramina, poiché quest'ultima si lega all'acido chenodesossicolico nell'intestino e ne ostacola il riassorbimento e l'efficacia. Se è necessario assumere la colestiramina, l'acido chenodesossicolico deve essere assunto un'ora prima della colestiramina o 4-6 ore dopo.

#### Ciclosporina e sirolimus

La ciclosporina ha dimostrato di ridurre la sintesi dell'acido chenodesossicolico inibendo il CYP27A1 e aumentando l'attività della idrossimetilglutaril-CoA reduttasi. Un effetto simile sul CYP27A1, anche se a dosi più elevate, è riscontrato anche con il sirolimus. Deve essere evitata la somministrazione concomitante di acido chenodesossicolico con ciclosporina o sirolimus. Se si ritiene necessaria la somministrazione di ciclosporina o sirolimus, devono essere attentamente monitorati i livelli degli alcoli biliari sierici e delle urine e la dose di acido chenodesossicolico deve essere aggiustata di conseguenza.

#### Fenobarbital

La somministrazione concomitante di acido chenodesossicolico con fenobarbital aumenta la idrossimetilglutaril-CoA reduttasi e contrasta quindi uno degli effetti farmacodinamici dell'acido chenodesossicolico nella CTX. Se si ritiene necessaria la somministrazione di fenobarbital, devono essere attentamente monitorati i livelli degli alcoli biliari sierici e delle urine e la dose di acido chenodesossicolico deve essere aggiustata di conseguenza.

## Contraccettivi orali

La somministrazione di contraccettivi orali riduce la riserva di acido chenodesossicolico. I contraccettivi orali possono pertanto peggiorare la deficienza di base e contrastare l'efficacia dell'acido chenodesossicolico nella CTX. Non è raccomandata la somministrazione concomitante con contraccettivi orali.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace. Non è raccomandato l'uso di contraccettivi orali in pazienti che assumono acido chenodesossicolico, vedere paragrafo 4.5 per ulteriori dettagli.

### Gravidanza

Le pazienti affette da CTX e colestano alto hanno dimostrato di manifestare esiti negativi durante la gravidanza. Due morti intrauterine in una madre affetta da CTX sono state riportate in letteratura. Due gravidanze in madri affette da CTX che hanno determinato neonati prematuri con evidenza di ritardo nella crescita intrauterina sono anche riportate in letteratura. I dati relativi all'uso dell'acido chenodesossicolico in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'acido chenodesossicolico non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

### Allattamento

Non è noto se acido chenodesossicolico/metaboliti siano escreti nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con l'acido chenodesossicolico tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

L'acido chenodesossicolico è un acido biliare endogeno utilizzato per la terapia sostitutiva e si prevede non abbia effetti sulla fertilità a dosi terapeutiche.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

L'acido chenodesossicolico non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse in pazienti (adulti e bambini) che assumono acido chenodesossicolico sono generalmente di severità da lieve a moderata; le principali reazioni osservate sono riportate nella tabella seguente. Gli eventi sono stati transitori e non hanno interferito con la terapia.

## Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono classificate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Termine preferito	Frequenza
Patologie gastrointestinali	Stipsi	non nota
Patologie epatobiliari	Reazioni avverse epatiche	non nota

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

In due studi non interventistici con acido chenodesossicolico, sono state riportate tre reazioni avverse in totale in tre pazienti su 63 (popolazione di sicurezza). Le tre reazioni avverse erano tutte non gravi. Si sono verificati un caso di lieve stipsi intermittente in un adulto e un altro caso in un bambino. Si è verificato un caso di reazioni avverse epatiche in un neonato di due settimane con diagnosi di CTX, discusso nella sezione seguente.

## Popolazione pediatrica

In due studi non interventistici con acido chenodesossicolico, sono stati trattati con acido chenodesossicolico in totale 14 pazienti pediatrici affetti da CTX: 1 neonato (da 0 a  $< 2$  anni), 6 bambini (da 2 a  $< 12$  anni) e 7 adolescenti (da 12 a  $< 18$  anni). Tutti i pazienti pediatrici hanno ricevuto 15 mg/kg/die come dose iniziale.

L'unico neonato arruolato ha manifestato test della funzionalità epatica aumentati entro sei settimane dall'inizio del trattamento. La funzionalità epatica del neonato si è normalizzata interrompendo temporaneamente il trattamento con acido chenodesossicolico. L'integrazione con acido chenodesossicolico è stata ripresa e mantenuta a una dose inferiore a 5 mg/kg/die senza ulteriori complicazioni.

Questo caso di reazioni avverse epatiche in un neonato presentava molteplici fattori di confondimento, come infezione concomitante da parechovirus, somministrazione concomitante di medicinali noti per influire sulla funzionalità epatica (aciclovir e fenobarbital) e presenza di iperbilirubinemia alla nascita.

Le informazioni di sicurezza presentate per le reazioni avverse epatiche sono derivate da pazienti pediatrici. A causa della rarità della CTX, la letteratura disponibile non è sufficiente a rilevare una differenza nella sicurezza dell'acido chenodesossicolico all'interno dei gruppi in età pediatrica o tra i pazienti pediatrici e adulti.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Il danno potenziale da sovradosaggio è considerato estremamente basso, poiché l'accumulo di acido chenodesossicolico è improbabile grazie a un meccanismo endogeno efficiente di eliminazione ed escrezione.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia biliare ed epatica, acidi biliari e derivati, codice ATC: A05AA01

#### Meccanismo d'azione

L'acido chenodesossicolico esogeno viene usato come terapia sostitutiva per ripristinare l'inibizione di feedback persa a causa della carenza/assenza di acido chenodesossicolico endogeno. Nella CTX, un difetto del gene CYP27A1 determina una carenza dell'enzima mitocondriale sterolo 27-idrossilasi. Questa carenza blocca la sintesi degli acidi biliari primari attraverso la via classica (neutra) e alternativa (acida). Tuttavia, l'acido colico è ancora formato attraverso una via microsomiale alternativa. Il risultato netto è un gruppo di acidi biliari totali gravemente carente in acido chenodesossicolico ma relativamente arricchito con acido colico.

Nella CTX, la carenza di acido chenodesossicolico provoca una mancanza di feedback di colesterolo 7 $\alpha$  idrossilasi (CYP7A1) e HMG CoA reduttasi, causando un aumento della produzione di acidi biliari atipici, alcoli biliari e colestano che portano alle conseguenze patologiche della condizione. La sostituzione esogena con acido chenodesossicolico inibisce CYP7A1 (tramite il recettore nucleare, FXR) e HMG CoA reduttasi, ripristinando così l'inibizione del feedback.

Gli effetti primari farmacodinamici dell'acido chenodesossicolico sono:

1. Ridotta produzione di colesterolo: riduce il colestano sierico (azione sulla HMG-CoA reduttasi).
2. Ridotta produzione di colestano: riduce il colestano sierico (azione su HMG-CoA reduttasi e CYP7A1).
3. Ridotta produzione di alcoli biliari atipici e acidi biliari: attraverso il ripristino dell'inibizione del feedback della sintesi degli acidi biliari primari (azione su CYP7A1).

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza sono state studiate in due studi retrospettivi in due centri in Europa. L'età media della popolazione di pazienti nello studio cardine era inferiore, 25,8 anni, rispetto alla popolazione dello studio di supporto, 35 anni, che rifletteva anche il livello di disabilità presente nelle due coorti prima dell'inizio del trattamento; lo studio di supporto presentava un punteggio di disabilità superiore al basale.

Nello studio cardine CDCA-STUK-15-001, il trattamento di pazienti affetti da CTX con acido chenodesossicolico 750-1000 mg/die negli adulti o 5-15 mg/kg/die nei neonati e nei bambini è stato associato ad una diminuzione statisticamente significativa nei livelli sierici medi di colestano dal basale al post-basale nella popolazione generale e nei due sottogruppi di pazienti di età <21 anni o  $\geq$ 21 anni al primo trattamento. I livelli di alcoli biliari urinari sono diminuiti. I punteggi delle scale neurologiche di disabilità (Rankin ed EDSS) si sono stabilizzati o sono migliorati dalla visita clinica corrente rispettivamente nell'84,6% e nel 76,9% dei pazienti. La media dei punteggi Rankin ed EDSS ha mostrato un leggerissimo aumento (peggioramento) dal basale alla visita clinica corrente a  $0,08 \pm 0,74$  e  $0,27 \pm 1,24$  nella popolazione generale e questo aumento non è risultato statisticamente significativo. Vi è stato un miglioramento statisticamente significativo ( $p = 0,04$ ) (riduzione) di  $-0,31 \pm 0,48$  nel punteggio medio Rankin per il sottogruppo di <21 anni di età.

I segni e sintomi della malattia si sono risolti, migliorati o stabilizzati nella maggior parte dei pazienti nel corso dello studio. La diarrea è scomparsa nel 100% (23/23 pazienti) dei pazienti che avevano questo sintomo al basale. Vi è stata risoluzione, miglioramento o stabilizzazione nell'88,9% (16/18) dei pazienti con deficit cognitivo. L'epilessia si è risolta nel 100% (3/3 pazienti) e la polineuropatia si è stabilizzata o è migliorata nel 100% (11/11). La disfunzione piramidale è migliorata o si è

stabilizzata nel 60% (10/15) e la disfunzione cerebellare nell'88,7% (12/14). Il deficit psichiatrico si è risolto, è migliorato o si è stabilizzato nell'85,7% (6/7) dei pazienti. Tuttavia, non è stata rilevata alcuna risposta nei sintomi parkinsoniani, una manifestazione/associazione rara della malattia che si è verificata solo in 2 pazienti durante il corso dello studio.

Nello studio di supporto CDCA-STRCH-CR-14-001, il trattamento di pazienti affetti da CTX con acido chenodesossicolico 750 mg/die somministrati per una durata mediana di 5,75 anni è stato associato ad una diminuzione statisticamente significativa nei livelli sierici medi di colestano dal basale a qualsiasi visita post-basale. I livelli medi di  $7\alpha$ -idrossi-4-colestan-3one sono diminuiti significativamente dal basale alle visite 1 e 2 post-basale. I livelli di vitamina D e PTH sono diminuiti dal basale a entrambe le visite post-trattamento e i livelli medi di piruvato sono diminuiti dal basale alla prima visita post-trattamento. I punteggi Rankin ed EDSS sono rimasti stabili rispettivamente nel 61,5% e nel 50% dei pazienti; tuttavia, è stato riscontrato un generale peggioramento del punteggio medio rispetto al basale. Sono stati osservati aumenti della densità minerale ossea (Z-score) a livello della colonna lombare in entrambe le visite post-trattamento e nell'anca totale nella visita 2 post-trattamento. I segni e sintomi della malattia sono rimasti stabili nella maggior parte dei pazienti. La diarrea è migliorata o scomparsa nel 64,3% dei pazienti che presentavano questo sintomo al basale.

Nessuno dei pazienti ha avuto eventi avversi correlati al trattamento e l'acido chenodesossicolico ha mostrato un profilo di sicurezza soddisfacente in relazione ai parametri di laboratorio di sicurezza di routine (ematologia e chimica clinica).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

I dati disponibili si riferiscono solo alla popolazione adulta.

L'acido chenodesossicolico è un acido biliare endogeno nell'uomo, strettamente regolato dalla sua secrezione nella bile tramite pompe esportatrici e la disintossicazione mediante solfatazione. Oltre alla solfatazione, l'acido biliare può anche essere disintossicato attraverso la glucuronidazione.

L'acido chenodesossicolico somministrato per via orale viene assorbito nell'intestino tenue. Il riassorbimento non è completo. Una piccola porzione di acido chenodesossicolico è escreta con le feci.

Dopo riassorbimento nell'intestino, l'acido biliare è quasi completamente coniugato con gli amminoacidi glicina e taurina e poi nuovamente escreto nella bile.

Nell'intestino, l'acido chenodesossicolico e il relativo coniugato di glicina o taurina vengono decomposti da batteri. La deconiugazione determina acido biliare libero, l'ossidazione nell'acido 7-cheto-litocolico e l'eliminazione del gruppo 7-idrossi porta alla formazione di acido litocolico (acido  $3\alpha$ -idrossicolanico). Mentre l'acido 7-cheto-litocolico può formarsi parzialmente nel colon e anche nel fegato in acido chenodesossicolico e acido ursodesossicolico (acido  $3\alpha$ -,  $7\beta$ -di-idrossicolanico), l'acido litocolico viene assorbito solo in piccola parte ed è quindi in gran parte perso con le feci.

L'emivita biologica dell'acido chenodesossicolico è di circa 4 giorni.

Il riassorbimento dell'acido chenodesossicolico è variabile (29% - 84%). Dopo il trattamento con acido chenodesossicolico, la sintesi endogena degli acidi biliari primari, acido colico e acido chenodesossicolico, è inibita.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi preclinici di sicurezza formali; tuttavia, i dati presenti in letteratura non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dose singola, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Le specie di roditori e primati non hanno una capacità di solfatazione efficiente per la coniugazione di acido litocolico e pertanto hanno dimostrato epatotossicità. Al contrario, la coniugazione acido

litocolico-solfato nell'uomo impedisce l'epatossicità conclamata, rilevata nelle specie animali sottoposte a studi di tossicità dopo dosi ripetute.

### Tossicità della riproduzione

Gli studi sulla tossicità dello sviluppo in ratti, criceti e primati hanno mostrato assenza di effetti teratogeni. In studi su scimmie Rhesus e babbuini è stato dimostrato che una dose di acido chenodesossicolico ad animali in stato di gravidanza (a 5-120 mg/kg/die per la scimmia Rhesus e 18-38 mg/kg/die per il babbuino) ha prodotto una patologia epatica nel feto in via di sviluppo. Nei feti delle scimmie Rhesus sono stati inoltre osservati effetti patologici su ghiandole surrenali e reni. Gli effetti materni nelle scimmie Rhesus, ma non nei babbuini, sono stati diarrea, vomito, perdita di peso e riduzione del consumo di cibo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Amido di mais  
Stearato di magnesio  
Silice colloidale anidra

#### Rivestimento della capsula

Gelatina  
Diossido di titanio (E 171)  
Giallo di chinolina (E 104)  
Eritrosina (E 127)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le capsule sono confezionate in blister di cloruro di polivinile (PVC) sigillati con un foglio di alluminio e confezionati in scatole di cartone.  
Dimensioni della confezione: 100 capsule rigide

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

#### Pazienti che non sono in grado di deglutire le capsule

Per i bambini (da 1 anno a 11 anni), gli adolescenti (da 12 anni a 18 anni) e gli adulti che non possono deglutire le capsule e/o devono assumere una dose inferiore a 250 mg, la capsula può essere aperta e il

contenuto aggiunto a 25 mL di soluzione di bicarbonato di sodio 8,4% (1 mmol/mL) e miscelato per produrre una sospensione contenente acido chenodesossicolico 10 mg/mL.

Per i neonati (da 1 mese a 11 mesi), la capsula può essere aperta, il contenuto aggiunto a 50 mL di soluzione di bicarbonato di sodio 8,4% (1 mmol/mL) e miscelato per produrre una sospensione contenente acido chenodesossicolico 5 mg/mL.

Il principio attivo stesso verrà sciolto nella soluzione di bicarbonato di sodio e si presenta come una sospensione perché non tutti i componenti del contenuto della capsula si dissolveranno. La sospensione è formata abbastanza facilmente ed è pronta quando non ci sono grumi visibili o polvere rimanenti.

La sospensione prodotta contiene 22,9 mg di sodio per mL. Da tenere in considerazione in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

È consigliabile che questa sospensione venga preparata dalla farmacia e che vengano fornite a un genitore le istruzioni di somministrazione appropriate.

La sospensione deve essere conservata in un flacone di vetro. Non conservare in frigorifero o congelare. La sospensione è stabile per un massimo di 7 giorni.

La farmacia deve fornire siringhe per dose orale di volume e classificazione appropriati per la somministrazione della sospensione. I volumi corretti devono preferibilmente essere contrassegnati sulla siringa orale.

Il medico deve fornire informazioni sulla dose da somministrare in base al peso del bambino. La dose nei pazienti pediatrici (da 1 mese a 18 anni) è compresa tra 5 e 15 mg/kg/die (vedere paragrafo 4.2).

Ulteriori informazioni sono fornite al termine del foglio illustrativo in “Informazioni destinate esclusivamente agli operatori sanitari”.

### Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Leadiant GmbH  
Liebherrstr. 22  
80538 Monaco  
Germania  
Telefono: +49 (0)89 4111 595 00  
Fax: +49 (0) 89 4111 595 25  
e-mail: info@leadiantbiosciences.com

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1110/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 10/04/2017

Data del rinnovo più recente:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

## ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
Al fine di raccogliere dati su sicurezza ed efficacia a lungo termine in pazienti trattati con acido chenodesossicolico, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio invierà i risultati di uno studio derivante da un registro di pazienti con errori congeniti della sintesi degli acidi biliari primari dovuti alla deficienza di sterolo 27-idrossilasi in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 1 mese e 18 anni e negli adulti.	Risultati dello studio - PSUR e rivalutazioni annuali

Agenzia Italiana del Farmaco