

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Chenodeoxycholic acid Ledian 250 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 250 mg kenodeoksükoolhapet.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

0-suurusega, 21,7 mm pikkune kapsel, millel on kollane kapslikeha ja oranž kaas ning sisaldab valget kokkupressitud pulbrit.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kenodeoksükoolhape on näidustatud primaarsete sapphapete sünteesi selliste kaasasündinud häirete, mis on tingitud sterool 27-hüdroksülaasi puudulikkusest (avaldub tserebrotendinoosse ksantomatoosina), raviks imikutel, lastel ja noorukitel vanuses 1 kuu kuni 18 aastat ning täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peavad alustama ja selle läbiviimist jälgima tserebrotendinoosse ksantomatoosi (*cerebrotendinous xanthomatosis*, CTX) või primaarsete sapphapete sünteesi kaasasündinud häire ravimises kogenud arstid.

Ravi alustamisel ja annuse reguleerimisel tuleb seerumi kolestanooli taset ja/või uriini polühüdroksüleeritud alkoholi jälgida iga 3 kuu järel kuni ainevahetuse kontrolli alla saamiseni ja seejärel kord aastas. Valida tuleb kenodeoksükoolhappe väikseim annus, mis alandab seerumi kolestanooli ja/või uriini polühüdroksüleeritud alkoholi taseme normivahemikku. Jälgida tuleb ka maksafunktsiooni. Maksaensüümide samaaegne tõus normaaltasemest kõrgemale võib viidata üleannustamisele. Pärast alustamise perioodi tuleb kolestanooli, uriini polühüdroksüleeritud alkoholi ja maksafunktsiooni hinnata vähemalt kord aastas ning annust vastavalt reguleerida (vt lõik 4.4). Kiire kasvamise perioodil, kaasuvate haiguste ja raseduse korral võib olla vajadus täiendavate või sagedasemate terviseuuringute läbiviimiseks (vt lõik 4.6).

Püsiva ravivastuse puudumise korral kenodeoksükoolhappe monoterapiale tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi.

Annustamine

Täiskasvanud

Algannus täiskasvanutel on 750 mg ööpäevas jagatuna kolmeks annuseks, tingimusel et annus on seerumi kolestanooli ja/või uriini polühüdrosüleeritud alkoholi taseme normaliseerimiseks piisav. Seejärel võib seerumi kolestanooli ja/või uriini polühüdrosüleeritud alkoholi pidevalt kõrge taseme korral päevast annust suurendada 250 mg sammudena maksimaalse annuseni 1000 mg ööpäevas.

Lapsed (vanuses 1 kuu kuni 18 aastat)

Algannus lastel on 5 mg/kg kohta ööpäevas jagatuna kolmeks annuseks. Kui arvutatud annus ei ole mitmekordne 250 mg väärtus, tuleb valida väärtus, mis on lähim madalaim väärtus maksimaalsele väärtusele 15 mg/kg kohta ööpäevas, tingimusel et see on piisav seerumi kolestanooli ja/või uriini polühüdrosüleeritud alkoholi taseme normaliseerumiseks.

Vastsündinud vanuses alla ühe kuu

Ohutus ja efektiivsus alla ühe kuu vanustel vastsündinutel ei ole tõestatud. Saadaval on piiratud ohutusandmed (vt lõik 4.8).

Vahelejäätud annus

Kui annus jääb vahele, peab patsient võtma järgmise annuse ettenähtud ajal. Vahelejäätud annuse korvamiseks ei tohi võtta kahekordset annust.

Eripopulatsioonid

Eakad patsiendid (≥ 65 aastat)

Annuse reguleerimine ei ole vajalik.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Siiski tuleb selliseid patsiente tähelepanelikult jälgida ja nende annust individuaalselt tiitrida.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Siiski tuleb selliseid patsiente tähelepanelikult jälgida ja nende annust individuaalselt tiitrida.

Manustamisviis

Suukaudne.

Kenodeoksükoolhappe kapsleid võib võtta koos toiduga või ilma. Kõvakapslid tuleb võtta piisava koguse veega iga päev umbes samal ajal. Imikute ja laste puhul, kes ei oska kapsleid alla neelata, võib kapslid ettevaatlikult avada ja nende sisu lisada 8,4% naatriumbikarbonaadi lahusele, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgimine

Pärast alustamise perioodi tuleb kolestanooli, uriini polühüdrosüleeritud alkoholi ja maksafunktsiooni hinnata vähemalt kord aastas ning annust vastavalt kohandada (vt lõik 4.2). Kiire kasvamise perioodil, kaasuvate haiguste ja raseduse korral võib olla vajadus täiendavate või sagedasemate terviseuuringute läbiviimiseks (vt lõik 4.6).

Kenodeoksükoolhappe manustamine koos teiste ravimitega

Tsüklosporiini, siroliimuse, fenobarbitaaliga koos manustamine ei ole soovitatav, lisateavet vt lõigust 4.5.

Kolestipooli või alumiiniumhüdroksiidi ja/või smektiiti sisaldavaid antatsiide tuleb võtta kas 2 tundi enne või pärast kenodeoksükoolhappe võtmist, lisateavet vt lõigust 4.5.

Kenodeoksükoolhapet tuleb võtta kas üks tund enne või 4 ... 6 tundi pärast kolestüramiini võtmist, lisateavet vt lõigust 4.5.

Suukaudsete kontratseptiividega koos manustamine ei ole soovitatav, lisateavet vt lõigust 4.5.
Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodid, lisateavet vt lõigust 4.6.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

CTX-iga patsientidel ei ole läbi viidud kenodeoksükoolhappe ja samaaegselt manustatavate ravimite koostoimet käsitlevaid uuringuid.

Kolestipool ja antatsiidid

Kenodeoksükoolhapet ei tohi manustada koos kolestipooli ega alumiiniumhüdroksiidi ja/või smektiiti (alumiiniumoksiid) sisaldavate antatsiididega, kuna nimetatud preparaadid seovad soolestikus kenodeoksükoolhappe toimeaine ning takistavad seeläbi toimeaine uuesti imendumist ja tõhusust. Kui on vaja võtta ühte nimetatud toimeainet sisaldavat ravimit, tuleb seda võtta kas 2 tundi enne või pärast kenodeoksükoolhappe võtmist.

Kolestüramiin

Kenodeoksükoolhapet ei tohi manustada koos kolestüramiiniga, kuna see seob kenodeoksükoolhappe soolestikus ja pärsib seeläbi happe uuesti imendumist ja tõhusust. Kolestüramiini võtmise vajaduse korral tuleb kenodeoksükoolhapet võtta kas üks tund enne või 4 ... 6 tundi pärast kolestüramiini võtmist.

Tsüklosporiin ja siroliimus

On tõendatud, et tsüklosporiin vähendab kenodeoksükoolhappe sünteesi CYP27A1 inhibitsiooni läbi ja suurendab HMG CoA reduktaasi aktiivsust. Sarnast efekti CYP27A1 puhul, olenemata suuremast annusest, on täheldatud ka siroliimuse puhul. Kenodeoksükoolhappe tsüklosporiini või siroliimusega koosmanustamist tuleks vältida. Kui tsüklosporiini või siroliimuse manustamine arvatakse olevat vajalik, tuleb seerumi ja uriini polühüdroksüleeritud alkoholi taset täpselt jälgida ning kenodeoksükoolhappe annust tuleb vastavalt kohandada.

Fenobarbitaal

Kenodeoksükoolhappe samaaegne manustamine fenobarbitaaliga suurendab HMG CoA reduktaasi aktiivsust ja seetõttu CTXi korral töötab vastu ühele kenodeoksükoolhappe farmakokineetilisele toimele. Kui fenobarbitaali manustamine arvatakse olevat vajalik, tuleb seerumi ja uriini polühüdroksüleeritud alkoholi taset täpselt jälgida ning kenodeoksükoolhappe annust tuleb vastavalt reguleerida.

Suukaudsed kontratseptiivid

Suukaudsete kontratseptiivide manustamine vähendab kenodeoksükoolhappe depoo suurust. Seega võivad suukaudsed kontratseptiivid süvendada puudust ja CTXi puhul avaldada vastandsuunalist toimet kenodeoksükoolhappele. Suukaudsete kontratseptiividega koos manustamine ei ole soovitatav.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit. Kenodeoksükoolhapat võtvatel patsientidel ei soovitata kasutada suukaudseid kontratseptiive, vt lisateavet lõigust 4.5.

Rasedus

CTXi ja kõrge kolestanooliga patsientidel on raseduse ajal täheldatud kõrvaltoimeid. Kirjanduses on mainitud CTXiga emade puhul kahte emakasisest surma. CTXiga emade puhul lõppes kaks rasedust enneaegsete imikute sünniga, kellel oli kirjanduses kirjeldatud emakasisese kasvupeatuse tunnused. Kenodeoksükoolhappe kasutamise kohta rasedatel naistel andmed puuduvad või on andmeid piiratud koguses. Loomuuringutes on täheldatud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Kenodeoksükoolhapat ei soovitata kasutada raseduse ajal ega kontratseptiive mittekasutavatel rasestumisvõimelistel naistel.

Imetamine

Ei ole teada, kas kenodeoksükoolhappe/metaboliidid erituvad rinnapiima.

Riski vastsündinutele/väikelastele ei saa välistada.

Arvestades kasu, mida laps saab rinnaga toitmise ja naine saab ravist, tuleb langetada otsus rinnaga toitmise lõpetamise või kenodeoksükoolhappega ravi katkestamise/sellest keeldumise kohta.

Fertiilsus

Kenodeoksükoolhappe on asendusravis kasutatav endogeenne sapphape ja eeldatavasti ei kaasne terapeutilise annuse korral viljakusele mingit mõju.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kenodeoksükoolhappe ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kenodeoksükoolhapat manustavatel patsientidel (nii täiskasvanud kui ka lapsed) esinevate kõrvaltoimete raskusaste on tavaliselt kerge kuni mõõdukas; peamised täheldatud reaktsioonid on alltoodud tabelis.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimeid on järjestatud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa, kasutades järgmisi kriteeriume: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata).

MedDRA organsüsteemi klass	Eelistatud mõiste	Sagedus
Seedetrakti häired	Kõhukinnisus	teadmata
Maksa ja sapiteede häired	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine	teadmata
	Ikterus	teadmata

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kenodeoksükoolhappe kahes mittesekkuvas uuringus täheldati 63 patsiendist (ohutuspopulatsioon) kolmel kokku kolm kõrvaltoimet. Ükski kolmest kõrvaltoimest ei olnud tõsine. Üks kerge perioodilise kõhukinnisuse juhtum esines täiskasvanul ja teine lapsel. Üks maksa kõrvaltoimete juhtum esines kahe nädalasel CTX diagnoosiga imikul ja seda kirjeldatakse edaspidi selles lõigus.

Lapsed

Kahes kenodeoksükoolhappe mittesekkuvas uuringus raviti kenodeoksükoolhappega kokku 14 CTX diagnoosiga last: 1 imik (0 kuni < 2 aastat), 6 last (2 kuni < 12 aastat) ja 7 noorukit (12 kuni < 18 aastat). Kõikidele lastele manustati algannusena 15 mg / kg kohta / ööpäevas.

Ainsal kaasatud imikul olid kuue nädala jooksul alates ravi alustamisest maksafunktsiooni analüüsides tulemused kõrgemad. Kenodeoksükoolhappega ravi ajutiselt peatamisel imiku maksafunktsioon normaliseerus. Kenodeoksükoolhappe manustamist alustati uuesti ja jätkati annusega 5 mg/kg kohta ööpäevas ilma edasiste komplikatsioonideta.

See imikul esinenud maksa kõrvaltoime esines koos mitmete soodustavate faktoritega, näiteks kaasuv parehoviirsnakkus, maksafunktsiooni teadaolevalt mõjutavate ravimite (atsükloviir ja fenobarbitaal) samaaegne manustamine ning hüperbilirubineemia esinemine sünnihetkel.

CTXi haruldase olemuse tõttu ei piisa olemasolevast kirjandusest kenodeoksükoolhappe manustamise ohutuse eristamiseks laste erinevate vanuserühmade ning laste ja täiskasvanute vahel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisega kaasnev võimalik kahju arvatakse olevat äärmiselt väike, kuna väljutamise ja eritamise endogeense mehhanismi tõttu on kenodeoksükoolhappe kuhjumine ebatõenäoline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: sapiteede ja maksa ravi, sapphapped ja nende derivaadid, ATC kood: A05AA01.

Toimemehhanism

Eksogeensed kenodeoksükoolhapet kasutatakse asendusravina endogeense kenodeoksükoolhappe puudusest/puudumisest tingitud tagasiside inhibitsiooni taastamiseks. CTXi puhul põhjustab geeni CYP27A1 defekt mitokondriaalse sterool 27-hüdroksülaasi ensüümi puudust. Puuduse tõttu blokeeritakse primaarsete sapphapete süntees klassikalise (neutraalse) ja alternatiivse (happelise) raja kaudu. Siiski tekib koolhappe alternatiivsete mikrosomaalsete radade kaudu. Lõpptulemuseks on sapphappe reservuaar, milles on kenodeoksükoolhapet oluliselt puudu, kuid mis on koolhappega suhteliselt rikastatud.

CTXi puhul põhjustab kenodeoksükoolhappe puudus kolesterool-7 α -hüdroksülaasi (CYP7A1) ja HMG Co A reduktaasi tagasiside puudust, mis tingib atüüpiliste sapphapete, polühüdroksüleeritud alkoholi ja kolestanooli suurenenud tootmise, mis viib seisundi patoloogiliste tagajärgedeni. Kenodeoksükoolhappe eksogeenne asendamine inhibeerib ensüümi CYP7A1 (nukleaarretseptori, famesoid X retseptori (FXR) kaudu) ja HMG CoA reduktaasi, taastades seeläbi tagasiside inhibitsiooni.

Kenodeoksükoolhappe peamine farmakodünaamiline toime on järgmine:

1. kolesterooli tootmise langus: seerumi kolestanooli langus (toime HMG CoA reduktaasile);
2. kolestanooli tootmise langus: seerumi kolestanooli langus (toime HMG CoA reduktaasile ja ensüümile CYP7A1);
3. atüüpiliste polühüdroksüleeritud alkoholide ja sapphapete tootmise langus: primaarse sapphappe sünteesi tagasiside inhibitsiooni taastamise läbi (toime ensüümile CYP7A1).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Efektiivsust ja ohutust uuriti Euroopa kahes uuringukeskuses kahe retrospektiivse uuringu raames. Keskmes kliinilises uuringus osalenud patsiendid olid nooremad, keskmise vanusega 25,8 aastat ja toetava uuringu populatsiooni vanus oli 35 aastat, mis väljendus ka enne ravi kahes rühmas esinenud tervisekaotuse tasemele, kus toetava uuringu ravieelne tervisekaotuse näitaja oli kõrgem.

Keskmes kliinilises uuringus CDCA-STUK-15-001 oli CTXiga patsientide ravi kenodeoksükoolhappe annusega 750 ... 1000 mg ööpäevas täiskasvanutel või 5 ... 15 mg/kg ööpäevas imikutel ja lastel seotud statistiliselt olulise kolestanooli seerumi taseme langusega alates lähteolukorrast kuni lähteolukorrale järgneva ajani üldises populatsioonis ning kahes < 21 või ≥ 21 aasta vanuste patsientide alamrühmas esimesel ravikorral. Uriini sapphappe alkoholi sisalduse tasemed langesid. Neuroloogilise häire skaala tulemused (Rankin ja EDSS) stabiliseerusid või paranesisid kliiniliseks visiidiks vastavalt 84,6% ja 76,9% patsientidel. Rankini ja EDSSi skaala keskmised tulemused viitasid väga väikesele tõusule (halvenemisele) alates lähteolukorrast kuni kliinilise visiidini väärtustel $0,08 \pm 0,74$ ja $0,27 \pm 1,24$ üldise populatsiooni puhul ning vastav tõus ei olnud statistiliselt oluline. Alla 21-aastaste patsientide alamrühma puhul esines Rankini skaala keskmise väärtuse puhul statistiliselt oluline ($p = 0,04$) paranemine (langus) $-0,31 \pm 0,48$.

Kogu uuringu ajal haigusnähud ja sümptomid kadusid, leevenesisid või stabiliseerisid enamiku patsientide puhul. Kõhulahtisus taandus 100% (23/23 patsienti) patsientidest, kellel see sümptom lähteolukorras esines. Kognitiivse häirega patsientide puhul esines häire taandumine, leevenemine või stabiliseerumine 88,9% patsientidest (16/18). Epilepsia leevenes 100% (3/3) patsientidest ja polüneuropaatia stabiliseerus või leevenes 100% (11/11) patsientidest. Püramidaalne düsfunktsioon leevenes või stabiliseerus 60% (10/15) patsientidest ja väikeaju düsfunktsioon 88,7% (12/14) patsientidest. Psühhiaatriline häire leevenes või stabiliseerus 85,7% (6/7) patsientidest. Siiski ei esinenud uuringu käigus ravivastust Parkinsoni tõve sümptomite puhul; tegemist on 2 patsiendil esinenud harva haiguse ilmingu/seosega.

Toetavas uuringus CDCA-STRCH-CR-14-001 oli CTXi põdevate patsientide ravi kenodeoksükoolhappe annusega 750 mg/ööpäevas ja kestuse mediaaniga 5,75 aastat seotud statistiliselt olulise kolestanooli seerumi keskmise taseme langusega alates lähteolukorrast kuni sellele

järgneva visiidini. 7 α -hüdroksü-4-kolesteen-3-üks keskmine tase langes lähtevisiidi ja sellele järgnenud 1. ja 2. visiidi vahelisel ajal oluliselt. D-vitamiini ja PTH tasemed langesid lähtevisiidi ja mõlema lähtevisiidi järgse visiidi vahelisel ajal ning püruvaadi keskmine tase langes lähtevisiidi ja sellele järgnenud esimese visiidi vahelisel ajal. Rankini ja EDSSi skaala väärtused püsisid stabiilsed vastavalt 61,5% ja 50% patsientide puhul, kuigi lähtevisiidist alates üldine keskmine näitaja halvenes. Luu mineraalse tiheduse (Z-skoori) suurenemist selgroo nimmeosas täheldati mõlemal ravijärgsel visiidil ja puusades ravijärgsel ja 2. ravijärgsel visiidil. Enamikul patsientidel püsisid haigusnähud ja -sümptomid stabiilsena. Kõhulahtisus leevenes või taandus 64,3% patsientidest, kellel see sümptom enne ravi esines.

Ühelgi patsiendil ei esinenud raviga seotud kõrvaltoimeid ning kenodeoksükoolhappe profiil oli rutiinsete laboratoorsete ohutusparameetrite (hematoloogia ja kliiniline keemia) põhjal rahuldav.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Andmed on olemas ainult täiskasvanute kohta.

Kenodeoksükoolhape on inimorganismis olev endogeenne sapphape, mida tugevalt reguleerib sappi eritumine väljavoolu pumpade vahendusel ja detoksikatsioon sulfatiseerumise teel. Lisaks sulfatiseerumisele saab sapphapet detoksifitseerida glükuronidatsiooni teel.

Suukaudselt manustatud kenodeoksükoolhape imendub peensooles. Uuesti imendumine ei ole täielik. Väike kogus kenodeoksükoolhapet väljutatakse roojaga.

Pärast soolestikus uuesti imendumist konjugeeritakse sapphape peaaegu täielikult aminohapeteks glütsiin ja tauriin ning seejärel eritatakse uuesti sappi.

Soolestikus lagundatakse kenodeoksükoolhape ja selle glütsiini või tauriini konjugaat bakterite poolt. Dekonjugatsiooni tulemuseks on vaba sapphape; 7-keto-litokoolhape ja litokoolhape (3 α -hüdroksü-kolaanhape) oksüdeerumine toimub 7-hüdroksü rühma eemaldamise läbi. Kuna 7-keto-litokoolhape saab käärsooles ja ka maksas osaliselt kenodeoksükoolhappeks ja ursodeoksükoolhappeks (3 α -, 7 β -di-hüdroksü-kolaanhape) muuta, imendub litokoolhape ainult väikeses koguses ja väljutatakse suures osas roojaga.

Kenodeoksükoolhappe bioloogiline poolväärtusaeg on umbes 4 päeva.

Kenodeoksükoolhappe uuesti imendumise määr on varieeruv (29% ... 84%). Pärast ravi kenodeoksükoolhappega inhibeeritakse primaarse sapphappe, koolhappe ja kenodeoksükoolhappe endogeenne süntees.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Vormikohaseid prekliinilise ohutuse uuringuid ei ole läbi viidud, kuid kirjandusandmed ei viita toksilisuse, korduvtoksisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse tavapäraste uuringute alusel kahjulikele toimetele inimestele.

Uuritud närilistel ja primaatide liikidel puudub litokoolhappe konjugeerimiseks piisav sulfaatimisvõime, mistõttu on neil täheldatud maksamürgitust. Vastupidiselt ennetab inimorganismis litokoolhappe sulfaadi konjugeerimine ilmselt maksamürgitust, mida on täheldatud loomaliikidel korduvannuse järel tekkinud toksilisuse korral.

Reproduktiivtoksisus

Rottidel, hamstritel ja primaatidel läbi viidud arengutoksilisuse uuringud on näidanud teratogeense efekti puudumist. Reesusahvidel ja paavianitel läbi viidud uuringus selgus, et tiinele loomale manustatud kenodeoksükoolhappe annus (5...120 mg/kg kohta ööpäevas reesusahvide puhul; 18...38 mg/kg kohta ööpäevas paavianite puhul) põhjustas areneval lootel maksa patoloogiat.

Patoloogilist mõju neerupealistele ja neerudele täheldati ka reesusahvide loodete puhul. Reesusahvide, kuid mitte paavianite puhul, hõlmas ema poolt avaldatav mõju kõhulahtisust, oksendamist, kaalulangust ja toidukoguste vähenemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Maisitärklis
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Kapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Kinoliinkollane (E104)
Erütrosiin (E127)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kapslid on pakitud polüvinüülkloriidist blistritesse, mis on kaetud fooliumiga ja pakendatud pappkarpidesse.
Pakendi suurus: 100 kõvakapslit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Patsiendid, kel tekib kapsli allaneelamisel probleeme

Laste (1 aasta kuni 11 aastat), noorukite (12 aastat kuni 18 aastat) ja täiskasvanute puhul, kes ei saa kapslit anna neelata ja/või peavad manustama alla 250 mg annuse, võib kapsli avada ja selle sisu lisada 25 ml 8,4% naatriumbikarbonaadi lahusele (1 mmol/ml), et valmistada suspensioon, mis sisaldab kenodeoksükoolhapet 10 mg/ml kohta.

Imikute (1 kuu kuni 11 kuud) puhul võib kapsli avada ja selle sisu lisada 50 ml 8,4% naatriumbikarbonaadi lahusele (1 mmol/ml), et valmistada suspensioon, mis sisaldab kenodeoksükoolhapet 5 mg/ml kohta.

Toimeaine lahustub naatriumbikarbonaadi lahuses ja moodustub suspensioon, kuna kogu kapsli sisu ei lahustu. Suspensiooni valmistamine on suhteliselt lihtne ja suspensioon on valmis, kui selles ei ole näha tükke ega pulbrit.

Saadav suspensioon sisaldab 22,9 mg naatriumi 1 ml kohta, mis on oluline laste või madala naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

Suspensioon on soovitatav lasta valmistada apteegis, kus antakse vanemale ka suspensiooni manustamise juhised.

Suspensiooni tuleb hoida klaaspudel. Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda. Suspensioon püsib stabiilsena kuni 7 päeva.

Apteegist antakse suspensiooni manustamiseks vastava suuruse ja skaalajaotusega suusüstlad. Soovitatav on õige kogus märkida suusüstlale.

Arst peab määrama manustatava annuse olenevalt lapse kehakaalust. Annuse vahemik lastel (1 kuu kuni 18 aastat) on 5 ... 15 mg/kg kohta ööpäevas (vt lõik 4.2).

Lisateave on kirjas pakendi infolehe lõpus pealkirja all "Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele".

Hävitamine

Kasutamata preparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada kooskõlas kohalike nõuetega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Leadiant GmbH
Liebherrstr. 22
80538 München
Saksamaa
Telefon: +49 (0)89 4111 595 00
Faks: +49 (0) 89 4111 595 25
e-post:info@leadiantbiosciences.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1110/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10. aprill 2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09. detsember 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti veebisaidil <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Selleks et koguda kenodeoksükoolhappega ravitavate patsientide kohta pikaajalisi ohutuse ja tõhususega seotud andmeid, esitab müügiloa hoidja uuringu tulemused imikutel, lastel ja noorukitel vanuses 1 kuu kuni 18 aastat ning täiskasvanutel steroid 27-hüdroksülaasi puudusest tingitud primaarsete sapphapete sünteesi kaasasündinud häirega patsientide registrist.	Uuringu tulemused – PSURid ja iga-aastased ümberhindamised

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Chenodeoxycholic acid Leadiant, 250 mg kõvakapslid
kenodeoksükoolhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 250 mg kenodeoksükoolhapet.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

100 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS(ID) JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Leadiant GmbH
Liebherrstr. 22
80538 München
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1110/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE'I KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Chenodeoxycholic acid Leadiant

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTERPAKENDID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Chenodeoxycholic acid Leadiant, 250 mg kõvakapslid
kenodeoksükoolhape

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Leadiant Arzneimittel GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Chenodeoxycholic acid Leadiant 250 mg kõvakapslid kenodeoksükoolhape

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Chenodeoxycholic acid Leadiant ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Chenodeoxycholic acid Leadianti võtmist
3. Kuidas Chenodeoxycholic acid Leadianti võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Chenodeoxycholic acid Leadianti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Chenodeoxycholic acid Leadiant ja milleks seda kasutatakse?

Chenodeoxycholic acid Leadianti kapslid sisaldavad toimeainet nimetusega kenodeoksükoolhape. Tavaliselt toodetakse seda maksas kolesteroolist. See on osa sapist; vedelik, mis aitab toidus sisalduvat rasva ja vitamiine seedida. Harva esineva seisundiga (tserebrotendinoosne ksantomatoos) patsientide organism ei suuda kenodeoksükoolhapet toota ja see põhjustab rasvavarude ladestumist keha erinevatesse kohtadesse. See võib vastavaid kehaosi kahjustada.

Chenodeoxycholic acid Leadianti kapslid aitavad tserebrotendinooset ksantomatoosi ravida, asendades kehas vajaliku kenodeoksükoolhappe, mis ennetab rasvavarude ladestumist.

Chenodeoxycholic acid Leadianti kapsleid võib kasutada alates ühe kuu vanusest ja tserebrotendinoose ksantomatoosi haiged vajavad eluaegset ravi.

2. Mida on vaja teada enne Chenodeoxycholic acid Leadianti võtmist

Chenodeoxycholic acid Leadianti ei tohi võtta

- kui olete kenodeoksükoolhappe või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Chenodeoxycholic acid Leadianti tuleb kasutada meditsiinilise järelevalve all. Ravi teostamise ajal teeb arst teile vere- ja uriiniproove, et jälgida teie organismi reaktsiooni ravile ja vajadusel annust kohandada. Kiire kasvu, haiguse (nt maksahäirete) või raseduse ajal võib olla vajalik teha analüüse sagedamini. Teie arst juhendab teid, kui peate mingil põhjusel ravi Chenodeoxycholic acid Leadiantiga lõpetama.

Imikud (alla ühe kuu vanused)

Chenodeoxycholic acid Leadianti ohutust ja efektiivsust ei ole alla ühekuustel imikutel uuritud.

Muud ravimid ja Chenodeoxycholic acid Leadiant

Teatage oma arstile või apteekrile, kui võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes teisi ravimeid.

Chenodeoxycholic acid Leadianti taset võivad mõjutada järgmised ravimid:

- tsüklosporiin ja siroliimus (immuunsüsteemi allasurumiseks kasutatavad ravimid);
- fenobarbitaal (epilepsia puhul kasutatav ravim).

Kui arst arvab, et peate võtma tsüklosporiini, siroliimust või fenobarbitaali, jälgib ta tähelepanelikult vere- ja uriiniproovide tulemusi ning vajadusel korrigeerib Chenodeoxycholic acid Leadianti annust.

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid võivad avaldada mõju Chenodeoxycholic acid Leadianti toimele, muutes toime vähem tõhusaks. Chenodeoxycholic acid Leadianti võtmise ajal ei ole soovitatav suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid võtta. Arutlege sobivate rasestumisvastaste vahendite teemal oma arstiga.

Chenodeoxycholic acid Leadianti toimet võivad vähendada järgmised ravimid:

- kolestüramiin, kolestipool (nn sapphappe sekvestrandid);
- alumiiniumhüdroksiidi ja/või smektiiti (alumiiniumoksiid) sisaldavad kõrvetiste ravimid (antatsiidid).

Chenodeoxycholic acid Leadianti võtmise vajaduse korral tuleb kenodeoksükoolhapet võtta kas üks tund enne või 4–6 tundi pärast kolestüramiini võtmist.

Kolestipooli või kõrvetiste ravimeid tuleb võtta kas 2 tundi enne või 2 tundi pärast Chenodeoxycholic acid Leadianti võtmist.

Kui tarvitate teisi ravimeid, rääkige sellest oma arstile.

Rasedus

Chenodeoxycholic acid Leadianti ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal. See võib ohustada teie sündimata last. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas Chenodeoxycholic acid Leadiant eritub rinnapiima. Öelge oma arstile, kui imetate või kavatsete imetada last. Arst aitab teil siis otsustada, kas lõpetada imetamine või lõpetada Chenodeoxycholic acid Leadianti võtmine, arvestades imetamise kasulikkust lapsele ja Chenodeoxycholic acid Leadianti kasulikkust emale.

Rasestumisvastased vahendid naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad Chenodeoxycholic acid Leadianti võtmise ajal kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit. Suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid ei ole soovitatav kasutada (vt „Muud ravimid ja Chenodeoxycholic acid Leadiant“). Arutlege sobivate rasestumisvastaste vahendite teemal oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Teadaolevalt ei mõjuta Chenodeoxycholic acid Leadiant teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

3. Kuidas Chenodeoxycholic acid Leadianti võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Tavaline algannus on üks 250 mg kapsel kolm korda ööpäevas. Maksimaalseks annuseks on üks 250 mg kapsel neli korda ööpäevas. Kapsel tuleb iga päev umbes samal ajal piisava koguse veega tervena alla neelata. Kapslit võib võtta koos toiduga või ilma toiduta. Teie arst võib otsustada annust

suurendada vastavalt sellele, kuidas teie organism ravile reageerib. Teie arst teavitab teid, kui mitu kapslit võtma peate ja millal kapsleid võtma peate.

Kasutamine lastel ja noorukitel (vanuses üks kuu kuni 18 aastat)

Imikute, laste ja noorukite puhul arvutatakse annus lapse kehakaalu alusel. Algannus arvutatakse suhtega 5 mg kg kohta ööpäevas. Maksimaalne annus laste puhul on 15 mg kg kohta ööpäevas. Ööpäevase koguanuse saavutamiseks otsustab teie arst, kui mitu korda ja millal teie laps annuseid võtma peab. Teie arst võib annust muuta vastavalt sellele, kuidas teie lapse organism ravile reageerib.

Imikute, laste ja isikute puhul, kellele on kapsli allaneelamine raske, ja/või kes peavad võtma annuse kuni 250 mg, võib kapsli avada ja selle sisu segada 8,4%-lise naatriumbikarbonaadi lahusega. Toimeaine lahustub naatriumbikarbonaadi lahuses ja kuna kogu kapsli sisu ei lahustu, on tulemuseks mikstuur. Vastava mikstuuri võib valmistada teile apteek. Mikstuur tuleb anda teile klaaspudelisse ja seda võib säilitada kuni 7 päeva. Ärge hoidke mikstuuri külmkapis ega sügavkülmas. Teie arst või apteeker juhendab teid, kui palju ja kui tihti teie laps mikstuuri võtma peab. Mikstuur sisaldab naatriumi, öelge oma arstile, kui olete madala naatriumisaldusega dieedil.

Kui te võtate Chenodeoxycholic acid Leadianti rohkem, kui ette nähtud

Tõenäoliselt ei põhjusta Chenodeoxycholic acid Leadiant tõsiseid kõrvaltoimeid. Kui olete võtnud kenodeoksükoolhapet ettenähtud annusest rohkem või seda on teinud teie laps, pöörduge oma arsti poole.

Kui te unustate Chenodeoxycholic acid Leadianti võtta

Jätke vahelejäädud annus võtmata ja võtke järgmine annus siis, kui selleks on õige aeg. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Chenodeoxycholic acid Leadianti võtmise

See ravim on mõeldud pikaajaliseks kasutamiseks. Ärge lõpetage Chenodeoxycholic acid Leadianti võtmist enne, kui olete oma arstiga rääkinud. Ravimi võtmise lõpetamisel võivad sümptomid süveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teadmata sagedusega (ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata) esinevad kõrvaltoimed

- kõhukinnisus
- maksaanalüüside tulemuste kõrvalekalle normist (transaminaaside aktiivsuse suurenemine)
- naha ja silmavalgete kollasus (ikterus)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem teavet ravimi ohutusest.

5. Kuidas Chenodeoxycholic acid Leadianti säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pappkarbile ja blisterpakendile pärast märget „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi suurus ja muu teave

Mida Chenodeoxycholic acid Leadiant sisaldab

- Toimeaine on kenodeoksükoolhape. Üks kapsel sisaldab 250 mg kenodeoksükoolhapet.
- Teised koostisosad on:
Kapsli sisu: maisitärklis, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid
Kapsli kest: želatiin, titaandioksiid (E 171), kinoliinkollane (E 104), erütrosiin (E 127).

Kuidas Chenodeoxycholic acid Leadiant välja näeb ja pakendi sisu

Chenodeoxycholic acid Leadiant on 0-suurusega, 21,7 mm pikkustes kõvakapslites. Kapslil on kollane kapslikeha ja oranž kaas ning sisaldab valget kokkupressitud pulbrit.

Chenodeoxycholic acid Leadianti blisterpakendis on 100 kõvakapslit.

Müügiloa hoidja

Leadiant GmbH
Liebherrstr. 22
80538 München
Saksamaa
e-post: info@leadiantbiosciences.com

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

Kenodeoksükoolhappe suspensiooni valmistamine

Laste ja noorukite (1 aasta kuni 18 aastat) ja täiskasvanute puhul, kes ei saa kapslit anna neelata ja/või peavad manustama alla 250 mg annuse, võib kapsli avada ja selle sisu lisada 25 ml 8,4% naatriumbikarbonaadi lahusele (1 mmol/ml), et valmistada suspensioon, mis sisaldab kenodeoksükoolhapet 10 mg/ml kohta.

Imikute (1 kuu kuni 11 kuud) puhul võib kapsli avada ja selle sisu lisada 50 ml 8,4% naatriumbikarbonaadi lahusele (1 mmol/ml), et valmistada suspensioon, mis sisaldab kenodeoksükoolhapet 5 mg/ml kohta.

Segage mikstuuri, kuni suspensioonis ei ole pulbrit. Kaapige anuma küljel olev kogu pulber hoolikalt mikstuuri sisse ja segage (ligikaudu 5 minutit) ning veenduge, et ei esine tükke. Mikstuur on valmis, kui tükke ega pulbrit ei ole näha.

Valmistatud suspensioon sisaldab 22,9 mg naatriumit ml kohta; seda tuleb arvestada patsientide puhul, kes peavad naatriumi tarbimist jälgima.

Suspensioon on soovitatav lasta valmistada apteegis, kus antakse vanemale ka suspensiooni manustamise juhised.

Suspensiooni tuleb hoida klaaspudelis. Mitte hoida külmkapis ega lasta külmuda. Suspensioon püsib stabiilsena kuni 7 päeva.

Apteegist antakse suspensiooni manustamiseks vastava suuruse ja skaalajaotusega suusüstlad. Eelistatavalt tuleb õige kogus märkida suusüstlale.

Pudelile tuleb kleepida apteegi silt, millel on kirjas patsiendi nimi, annustamisjuhised, kõlblikkusaeg, ravimi nimetus ja muud vajalikud andmed vastavalt kohalikele apteekidele kehtivatele juhistele.

Arst peab määrama manustatava annuse olenevalt lapse kehakaalust. Annuse vahemik lastel (1 kuu kuni 18 aastat) on 5 ... 15 mg/kg kohta ööpäevas.

Annuse arvutamine (lapsed vanuses 1...11 aastat, noorukid vanuses 12...18 aastat ja täiskasvanud)
kenodeoksükoolhappe 10 mg/ml kohta suspensioon

Ööpäevane annus:	Kehakaal (kg) x annus (mg/kg) = ööpäevane annus (mg)
Jagatud annus*	<u>Ööpäevane annus (mg)</u> = jagatud annus (mg) Annuse sagedus
Manustatav annus	<u>(jagatud annus (mg) x 1 ml)</u> = antava suspensiooni kogus 10 mg
Näide.	10 kg kaaluv patsient, kelle kenodeoksükoolhappe annus on 15 mg/kg. Ööpäevane koguanus = $10 \text{ kg} \times 15 \text{ mg/kg} = 150 \text{ mg}$ Jagatud annus, kui võtta tuleb kolm korda ööpäevas = $\frac{150 \text{ mg}}{3} = 50 \text{ mg}$ Vastav võetava suspensiooni kogus = $\frac{(50 \text{ mg} \times 1 \text{ ml})}{10 \text{ mg}} = 5 \text{ ml}$
*jagatud annuste arv oleneb arsti soovitustest.	

Annuse arvutamine (lapsed vanuses 1 kuu kuni 11 kuud) kenodeoksükoolhappe 5 mg/ml kohta lahus

Ööpäevane annus:	Kehakaal (kg) x annus (mg/kg) = ööpäevane annus (mg)
Jagatud annus*	<u>Ööpäevane annus (mg)</u> = jagatud annus (mg) (Annuse sagedus)
Manustatav annus	<u>(jagatud annus (mg) x 1 ml)</u> = antava suspensiooni kogus 5 mg
Näide.	3 kg kaaluv patsient, kelle kenodeoksükoolhappe annus on 5 mg/kg . Ööpäevane koguanus = $3 \text{ kg} \times 5 \text{ mg/kg} = 15 \text{ mg}$ Jagatud annus, kui võtta tuleb kolm korda ööpäevas = $\frac{15 \text{ mg}}{3} = 5 \text{ mg}$ Vastav võetava suspensiooni kogus = $\frac{(5 \text{ mg} \times 1 \text{ ml})}{5 \text{ mg}} = 1 \text{ ml}$
*jagatud annuste arv oleneb arsti soovitustest.	

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet kenodeoksükoolhappe (primaarsete sapphapete sünteesi kaasasündinud häire, ksantomatoos – ainult tsentraalse müügiloaga ravimpreparaadid) perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Võttes arvesse kirjandusest ja spontaansetest teadetest saadaolevaid kumulatiivseid andmeid maksaga seotud kõrvaltoimete kohta ja võttes arvesse usutavat toimemehhanismi, on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamisel, et põhjuslik seos kenodeoksükoolhappe ja transaminaaside aktiivsuse suurenemise ning ikteruse vahel on vähemalt põhjendatult võimalik.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et kenodeoksükoolhapet sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt uuendada.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Kenodeoksükoolhappe (primaarsete sapphapete sünteesi kaasasündinud häire, ksantomatoos – ainult tsentraalse müügiloaga ravimpreparaadid) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamisel, et kenodeoksükoolhapet sisaldavate ravimite (primaarsete sapphapete sünteesi kaasasündinud häire, ksantomatoos – ainult tsentraalse müügiloaga ravimpreparaadid) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.