

Ravimil on müügiluba lõppenud

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

Kolbam, 50 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg koolhapet.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

50 mg kapsel: oranži värvi nr 2 suurusega kapsel, mille pinnale on musta tindiga trükitud märgistus "ASK001" ja "50mg"). Kapslid sisaldavad valget pulbrit.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kolbam on näidustatud esmaste sapphapete sünteesi selliste kaasasündinud häirete raviks, mis on tingitud sterool 27-hüdroksülaasi puudulikkusest (avaldub tserebrotendinoosse ksantomatoosina), 2-(või α -) metüülatsüül-CoA ratsemaasi (AMACR) puudulikkusest või kolesterool 7 α -hüdroksülaasi (CYP7A1) puudulikkusest, imikutel, lastel ja noorukitel (vanuses 1 kuu kuni 18 aastat) ning täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima nende konkreetsete ensüümide puudulikkuse ravis kogenud arst, sealhulgas pediaater.

Annustamine

Koolhappe soovitatav annus esmaste sapphapete sünteesi kaasasündinud häirete ravis on nii täiskasvanutel kui ka lastel 10...15 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas manustatuna kas ühekordse annusena või jagatud annustena. Annust kohandatakse kuni saavutatakse soovitatav toime, aga see ei tohi ületada maksimaalset soovitatavat annust 15 mg/kg kehamassi kohta ööpäevas.

Kui arvutuslik annus ei jagu 50-ga, siis tuleb kasutada lähimat annust, mis on väiksem kui 15 mg/kg kehamassi kohta ööpäevas, eeldusel, et see on piisav sapphapete uriiniga eritumise pärssimiseks. Kui nimetatud annus ei ole piisav, siis tuleb valida järgmine suurem annus.

Patsiente jälgitakse esimesel raviaastal iga 3 kuu tagant, järgmise 3 aasta vältel iga 6 kuu tagant ja edasi kord aastas. Püsiva ravivastuse puudumise korral koolhappe monoterapiale tuleb kaaluda muid ravivõimalusi (vt lõik 4.4).

Ravi alustamisel ja annuse kohandamisel tuleb hoolikalt jälgida seerumi ja uriini sapphapete kontsentratsiooni, kasutades sobivat analüütilist meetodit. Samuti tuleb seejärel määrata sünteesitavate

sapphappe ebanormaalsete metaboliitide kontsentratsioonid. Raviks tuleb valida väikseim koolhappe kontsentratsioon, mis efektiivselt vähendab sapphapete metaboliitide kontsentratsiooni võimalikult nulli lähedale.

Patsiente, keda on varem ravitud teiste sapphapetega või teiste koolhappepreparaatidega, tuleb ravi alustamisel Kolbam'iga samamoodi tähelepanelikult jälgida. Ravimi annust tuleb kohandada eespool kirjeldatud viisil.

Jälgida tuleb ka maksanäitajaid. Seerumi gamma-glutamüültransferaasi (GGT),alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine ja/või seerumi sapphapete kontsentratsiooni samaaegne suurenemine üle normaalse võib viidata üleannustamisele. Ravi alustamisel koolhappega on täheldatud transaminaaside aktiivsuse lühiajalist suurenemist, mis ei viita vajadusele annust vähendada, kui GGT ei ole suurenenud ja kui seerumi sapphapete kontsentratsioon väheneb või on normaalvahemikus.

Pärast ravi algperioodi tuleb seerumi ja/või uriini sapphapete kontsentratsioon (kasutades sobivat analüütilist meetodit) ning maksanäitajad määrata vähemalt kord aastas ja tulemustele vastavalt annust kohandada. Organismi kiire kasvu, samaaegse haiguse ja raseduse ajal tuleb ravi jälgimiseks teha lisaanalüüse või sagedamaid uuringuid (vt lõik 4.6).

Patsientide eripopulatsioonid

Perekondliku hüpertriglütserideemiaga patsiendid

Perekondliku hüpertriglütserideemia esmakordse diagnoosiga patsientidel või haiguse esinemise korral perekonnas imendub koolhappe soolest tõenäoliselt halvasti. Perekondliku hüpertriglütserideemiaga patsientidel tuleb koolhappe annus kindlaks määrata ja kohandada nii, nagu eespool kirjeldatud, kuid sapphapete uriiniga eritumise pärssimiseks võib olla vajalik annuse suurendamine (vt lõik 4.4).

Lapsed

Koolhappe ohutus ja efektiivsus alla 1 kuu vanustel vastsündinutel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad patsiendid (üle 65-aastased)

Koolhappe ohutus ja efektiivsus eakatel patsientidel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Neerukahjustus

Andmed neerukahjustusega patsientide kohta puuduvad. Selliseid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja koolhappe annust individuaalselt kohandada.

Maksakahjustus

Enamusel sapphapete metabolismi kaasasündinud häiretega patsientidest esineb diagnoosimise ajal varieeruva raskusastmega maksakahjustus, mis koolhappe manustamise korral paraneb või möödub. Koolhappe annust tuleb individuaalselt kohandada.

Puuduvad andmed koolhappe kasutamise kohta sapphapete metabolismi kaasasündinud häiretega patsientidel, kelle maksakahjustuse põhjus ei ole seotud nende põhihaigusega. Kliinilise kogemuse puudumise tõttu antud patsientidel ei saa anda juhiseid annuse kohandamiseks. Koolhappega ravitavaid patsiente, kelle maksakahjustus ei ole seotud nende põhihaigusega, tuleb hoolikalt jälgida.

Manustamisviis

Koolhapet on soovitatav võtta koos toiduga (vt lõik 4.5) iga päev umbes samal kellaajal, hommikuti ja/või õhtuti. Kapslid tuleb neelata tervelt koos veega, ilma närimata.

Imikutele ja lastele, kes ei saa kapsleid neelata, võib kapslid avada ja sisu lisada imiku piimasegule või mahlale. Lisateavet vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Samaaegne kasutamine koos fenobarbitaaliga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravi koolhappega tuleb lõpetada, kui hepatotsellulaarne talitlushäire, mida hinnatakse protrombiini aja määramise alusel, ei parane 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist koolhappega. Tuleb jälgida kaasnevat sapphapete üldkontsentratsiooni vähenemist uriinis. Kui selgelt ilmnevad raske maksapuudulikkuse nähud, tuleb ravi lõpetada varem.

Perekondlik hüpertriglütserideemia

Perekondliku hüpertriglütserideemia esmakordse diagnoosiga patsientidel või haiguse esinemise korral perekonnas võib koolhappe soolest halvasti imenduda. Perekondliku hüpertriglütserideemiaga patsientidel tuleb koolhappe annus individuaalselt kindlaks määrata ja vajaduse korral kohandada (vt lõik 4.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koolhappe koostoimeid samaaegselt manustatud ravimite või toiduga ei ole uuritud.

Uuringutes on näidatud, et fenobarbitaal suurendab koolhappe puuli suurust ja ringlust, mistõttu on tal antagonistlik toime koolhappe soovitud toimetele. Seetõttu on fenobarbitaali kasutamine patsientidel, keda ravitakse koolhappega, vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ravimite koostoimete aspektist koolhappega omavad eelkõige tähtsust ravimid, mis takistavad sapphapete enterohepaatilist ringlust, näiteks sapphapete sekvestrandid kolestüramiin, kolestipool ja kolesevelaam. Samuti on leitud, et alumiiniumipõhised antatsiidid seovad *in vitro* sapphappeid ja võivad seetõttu vähendada sarnaselt sapphapete sekvestrantidele koolhappe sisaldust. Kui nimetatud toimeaineid sisaldavate preparaatide kasutamine on vajalik, siis tuleb neid võtta vähemalt 5 tundi enne või pärast koolhapet.

Tsüklosporiin mõjutab nii koolhappe farmakokineetikat, pärssides sapphapete haaramist maksarakkudesse ja nende hepatobiliaarset eritumist, kui ka farmakodünaamikat, pärssides kolesterooli 7 α -hüdrosülaasi. Tsüklosporiini koosmanustamist koolhappega tuleb vältida. Kui tsüklosporiini manustamist peetakse vajalikuks, tuleb jälgida sapphapete kontsentratsiooni seerumis ja uriinis ning koolhappe annust selle järgi kohandada.

Östrogeenid, suukaudsed rasestumisvastased ravimid ja klobibraat (tõenäoliselt ka teised vere lipiididesisaldust vähendavad ained) suurendavad maksa kolesterooli sekretsiooni ja soodustavad kolesteroolkivide tekkevõimalust sapipõies, mistõttu võivad avaldada vastandsuunalist toimet koolhappele. Mis tahes ravim, mis transporterite inhibeerimise vahendusel põhjustab ravimtekkelist kolestaasi, võib samaaegse manustamise korral vähendada koolhappe ravi efektiivsust. Sellisel juhul tuleb hoolikalt jälgida koolhappe sisaldust seerumis/uriinis ning koolhappe annust sellele vastavalt kohandada.

Toidu mõju koolhappe biosaadavusele ei ole uuritud. Esineb teoreetiline võimalus, et koos toiduga manustamine võib suurendada koolhappe biosaadavust ja parandada talutavust. Seetõttu on soovitatav koolhapet võtta koos toiduga (vt lõik 4.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ohutusandmed koolhappe kasutamise kohta rasedatel naistel on piiratud. Koolhapet võtnud rasedatel naistel on teatatud normaalse lõpptulemusega rasedustest.

Väheseid andmed loomkatsetest ei näita otsest reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Koolhappe kasutamist raseduse ajal võib kaaluda juhul, kui arsti arvates on selles tulenev kasu patsiendile suurem kui võimalikud riskid.

Imetamine

Koolhappe ja selle metaboliitide eritumise kohta inimese rinnapiima on andmeid ebapiisavalt. Loomkatsest pärinevad andmed näitavad, et koolhappe eritub rinnapiima (vt lõik 5.3). Koolhappe terapeutiliste annuste kasutamisel ei ole siiski oodata toimeid rinnaga toidetavale vastsündinule, sest koolhappe süsteemne ekspositsioon rinnaga toitval naisel on vähene (vt lõik 5.2). Koolhapet võib rinnaga toitmise ajal kasutada, kui arsti arvates on selles tulenevad kasud patsiendile suuremad, kui võimalikud riskid.

Fertiilsus

Andmed koolhappe toime kohta fertiilsusele puuduvad. Terapeutiliste annuste kasutamisel ei ole oodata toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toimet autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuritud. Koolhappel ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Koolhapet saanud patsientidel (nii täiskasvanutel kui ka lastel) täheldatud kõrvaltoimeid on oma raskusastmelt olnud kerged kuni mõõdukad; peamised teavitatud kõrvaltoimed on ära toodud allolevas tabelis. Kõrvaltoimed olid mööduva iseloomuga ega mõjutanud enamasti ravi.

Tabuleeritud kõrvaltoimete loetelu

Kliiniliste uuringute andmetel on koolhapet saanud patsientidel (nii täiskasvanutel kui ka lastel) täheldatud kõrvaltoimeid olnud oma raskusastmelt kerged kuni mõõdukad ning on ära toodud allolevas tabelis.

Kõrvaltoimed on ära toodud organsüsteemi klasside kaupa, kasutades järgmisi esinemissageduse 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 ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata).

Tabelis on ära toodud ka kirjandusallikatel põhinevad teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed.

MedDRA organsüsteemi klass	Eelistatav termin	Esinemissagedus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Kerge perifeerne neuropaatia	Sage
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhulahtisus	Sage
	Kerge iiveldus	Sage
	Kerge refluks	Sage
	Mõõdukas kõhulahtisus	Sage
	Refluksösofagiit	Sage
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Kollatõbi	Sage
	Seerumi transaminaaside sisalduse suurenemine	Teadmata
	Sapikivid	Teadmata
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Nahakahjustus	Sage
	Kihelus	Teadmata
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Halb enesetunne	Sage

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kirjanduses teavitatud kõrvaltoimeteks on kihelus ja seerumi transaminaaside sisalduse suurenemine ühel või kahel lapsel, keda raviti koolhappe suurte annustega. Nimetatud kõrvaltoimed möödusid annuse vähendamisel. Ka kõhulahtisus tekib teadaolevalt koolhappe suuremate annuste korral. Pikaajalise raviga seoses on teavitatud sapikividest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Registreeritud on sümptomaatilise üleannustamise (või liiga suurte annuste kasutamise) episoode, sealhulgas juhusliku üleannustamise juhtum. Kliinilistest nähtudest täheldati vaid kihelust ja kõhulahtisust. Laborianalüüsid näitasid seerumi gamma-glutamültransferaasi (GGT) transaminaaside aktiivsuse tõusu ja seerumi sapphapete kontsentratsiooni suurenemist. Annuse vähendamise korral kliinilised nähud taandusid ja laborinäitajad normaliseerusid.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ja ravida sümptomaatiliselt.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: sapiteede ja maksa ravi, sapphappepreparaadid, ATC-kood: A05AA03

Toimemehhanism

Koolhappe manustamise järgselt väheneb sapphapete süntees, mistõttu väheneb oluliselt või kaovad üldse ebanormaalsed sapphapped. Koos atüüpiliste sapphapete metaboliitide kadumisega väheneb või normaliseerub ka maksaensüümide sisaldus seerumis. Ravi suukaudse koolhappe terapeutiliste annustega stimuleerib sapivoolu ja sapi sekretsiooni, pärsib hepatotoksiliste ja kolestaatiliste sapphapete prekursorite tootmist ja akumulierumist ning soodustab rasvade imendumist ilma toksiliste kõrvaltoimeteta.

Farmakodünaamilised toimed

Esmaste sapphapete sünteesi kaasasündinud häired on seotud koolhappe ja kenodeoksükoolhappe sünteesi võtmereaktsioone katalüüsivate esmaste ensüümide kaasasündinud defektidega. Kirjanduses on kirjeldatud mitut ensüümidefekti. Mõningad esmased defektid on muu hulgas:

- sterool 27-hüdroksülaasi puudulikkus (avalduv tserebrotendinoosse ksantomatoosina);
- AMACR-i puudulikkus;
- CYP7A1 puudulikkus.

Ravi eesmärgiks eksogeense koolhappega on asendada sapphapete sünteesi kaasasündinud häirete korral puuduvad füsioloogilised sapphapped. Koolhappe on inimesel üheks esmaseks sapphappeks, millest sõltuvad mitmed füsioloogilised funktsioonid. Puuduva koolhappe asendamise eesmärgiks on taastada antud sapphappe peamised funktsioonid, mille hulka kuuluvad lipiidide transport segamitsellide kujul, ko-lipaasi aktivatsioon koos rasvade seedimise ja imendumisega, rasvlahustuvate vitamiinide imendumine ning sapivoolu esilekutsumine, mis hoiab ära kolestaasi.

Koolhappe farmakodünaamiliseks toimeks on pärssida tagasisidemehhanismi teel häiritud sapphapete biosünteesi korral toksiliste komponentide sünteesi, mis tekivad normaalse sapphapete sünteesi raja blokeerimise tõttu. Koolhappe vähendab sapphapete biosünteesi farnesoid X retseptori aktivatsiooni teel, mis surub maha sapphapete sünteesi reguleeriva ensüümi kolesterool 7 α -hüdroksülaasi kodeeriva CYP7A1 geeni transkriptsiooni. Iga esmase sapphappe puuduse korral, mis tuleneb vastava ensüümi defektist biosünteesi rajas, viib esmaste sapphapete puudus kolestaasile ja sapphapete toksiliste

prekursorite reguleerimata akumulatsioonile. Koolhappe-ravi eesmärgiks on parandada sapivoolu ja rasvade imendumist ning taastada sapphapete sünteesi protsessis füsioloogiline tagasisidemehhanism, mis vähendab sapphapete toksiliste prekursorite tootmist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuring CAC-91-10-10 (maksahaiguse patogeneesi uurimine sapphapete metabolismi kaasasündinud häiretega patsientidel) viidi läbi aastatel 1992-2009 eesmärgiga hinnata koolhappe terapeutilist efektiivsust ja ohutust sapphapete metabolismi kaasasündinud häiretega patsiente ravis. Tegemist oli avatud, ühe uuringurühmaga randomiseerimata uuringuga. Kokku osales kliinilises uuringus 85 patsienti. Neist 85 patsiendist 52-l oli tegemist esmaste sapphapete sünteesi häiretega, sealhulgas seoses 3 järgmise üksikensüümiga:

- sterool 27-hüdroksülaasi puudulikkus (avaldub tserebrotendinoosse ksantomatoosina) (n = 5);
- AMACR-i puudulikkus (n = 1);
- CYP7A1 puudulikkus (n = 1).

Kokku sai ravi koolhappega 79 patsienti, neist 49-l oli ühe esmase ensüümi defekt.

Uuring CAC-002-01 (koolhappe kapslite avatud, ühekeskuselise, randomiseerimata jätku-uuring sapphapete metabolismi kaasasündinud häiretega patsientidel) oli uuringu CAC-91-10-10 jätkuks ning see algas 1. jaanuaril 2010. Uuring lõpetati 31. juulil 2016. Tegemist oli avatud, ühe uuringurühmaga randomiseerimata uuringuga, millesse kaasati uuringusse sobivad patsiendid, kes olid varem saanud koolhapet uuringutes CAC-91-10-10 ja CAC-001-01, ning samuti ka esmakordselt diagnoositud patsiendid. Uuringus hinnati koolhappe terapeutilist efektiivsust ja ohutust sapphapete metabolismi kaasasündinud häiretega patsientidel. Uuringus osales kokku 53 patsienti, kes said vähemalt ühe annuse koolhapet; 22 (42%) neist ei olnud varem koolhappega ravitud, st nad said esimese annuse koolhapet uuringus CAC-002-01. Neist 53 ravitud patsiendist 41-l (77%) olid esmaste sapphapete sünteesi häired, sealhulgas sterool 27-hüdroksülaasi puudulikkus (avaldub tserebrotendinoosse ksantomatoosina) (n = 8) ja AMACR-i puudulikkus (n = 1).

Kõigis uuringutes manustati koolhapet annuses 10...15 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

Koolhappe efektiivsust näidati kahel viisil:

- (a) ravi koolhappega parandas maksafunktsiooni, mida näitas maksafunktsiooni testide tulemuste paranemine;
- (b) Kiirete aatomitega pommitamise mass-spektromeetria (*Fast Atom-Bombardment-Mass Spectrometry*, FAB-MS) andmed näitasid, et ravi koolhappega vähendas uriinis ebanormaalsete sapphapete hulka, mis oli esialgselt olnud haiguse diagnoosimise aluseks.

Kõigist uuringus CAC-91-10-10 osalenud patsientidest 49-l oli tegemist ühe ensüümi defektiga. Antud patsientidest umbes veerand olid diagnoosimise ajal ≤ 6 kuu vanused ja umbes kolmandik vanuses 7...36 kuud. Keskmiselt olid patsiendid ravi alustamisel 3-aastased, maksimaalne ja minimaalne vanus oli vastavalt 0 ja 14 eluaastat.

Uuringus CAC-002-01 oli patsientide keskmine vanus algtaasel 9,0 aastat, ulatudes 0,1...35,6 aastani. Patsientidel oli sageli tegemist tõsiste kaasuvate haigustega, sealhulgas kesknärvisüsteemi häiretega, mida sapphapete sünteesi defektide mõjutamisega ravida ei saa.

49 patsiendist, kellel oli ühe ensüümi defekt ja keda raviti uuringus CAC-91-10-10 ning kaasati ohutusanalüüsi, oli 42-l teostatud vähemalt üks ravi eelne ja ravi järgne uriini sapphapete sisalduse määramine ja maksafunktsiooni analüüs; pikkuse ja kehakaalu mõõtmine. Nimetatud patsiendid kaasati esmasse efektiivsuse analüüsi.

Kokku 52 eespool kirjeldatud patsiendist, kes kaasati 17-aastase perioodi vältel uuringusse CAC-91-10-10, suri 6 patsienti, 3 patsiendi ravi kohta puudusid tõendid, 4 patsienti katkestas uuringu, 10 patsienti kadusid järelkontrollist ning 1 patsiendi kohta ei õnnestunud saada andmeid.

Kokku 41 eespool kirjeldatud patsiendist, keda raviti uuringus CAC-002-01, katkestas uuringu 13 patsienti: 8 kõrvaltoimete tõttu, 1 efektiivsuse puudumise/kadumise tõttu, 1 kadus järelkontrollist ja 3 võtsid nõusoleku tagasi.

Uuringu CAC-91-10-10 efektiivsusanalüüs näitas, et ravi koolhappega parandas, st vähendas üksiku ensüümi defektiga patsientidel oluliselt sapphapete eritumist uriiniga. Üldist paranemist atüüpiliste sapphapete sisalduse osas uriinis täheldati samuti individuaalsetes defektirühmades.

Tserebrotendinoosse ksantomatoosiga patsientidest ($N = 3$) oli uuringu alguses sapphapete eritumine uriiniga normaalne 1 patsiendil ja suurenenud 2 patsiendil, suurenenud kõigil patsientidel ravijärgsel kõige halvema tulemusega hindamisel ja kõigil 3 patsiendil normaalne kõige parema tulemusega hindamisel pärast uuringu algust. Uuringu alguses oli seerumi transaminaaside aktiivsus alla normi ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN) 1 patsiendil ja suurenenud (≥ 2 korda ULN) 2 patsiendil, 2 patsiendil oli see suurenenud kõige halvema tulemusega hindamisel pärast uuringu algust, kuid oli kõigil 3 patsiendil ravijärgsel analüüsil alla ULN-i.

Efektiivsusanalüüs näitas samuti, et ravi koolhappega parandas üksikute ensüümi defektide alusel stratifitseeritud patsientidel oluliselt ALAT- ja ASAT-väärtusi. Mis puudutab esmaseid diagnoose, siis leiti individuaalsetes defektirühmades muutus ALAT- ja ASAT-väärtuste paranemise suunas.

Võrreldes väärtusi uuringu alguses ja kõige halvema tulemusega hindamisel pärast uuringu algust, ei muutunud uuringus CAC-002-01 ühelgi üksiku ensüümi defektiga patsiendil oluliselt sapphapete eritumine uriiniga ega seerumi transaminaaside aktiivsus. Sapphapete uriiniga eritumise osas täheldati statistiliselt olulisi muutusi uuringu alguse tulemuste võrdlemisel kõige parema analüüsitulemusega pärast uuringu algust koos väljendunud, oluliste ja kergete kõrvalekalletega ning ka suurenemistega normaalspektris. Seerumi transaminaaside aktiivsuse osas täheldati samuti statistiliselt olulist paranemist uuringu alguse väärtuste võrdlemisel parimate analüüsitulemustega pärast uuringu algust. Sarnast paranemist täheldati pikkuse ja kehakaalu osas. Keskmise üldbilirubiini sisaldus oli algtaseme ja halvima algtaseme-järgse väärtuse võrdlemisel stabiilne ja vähenes, võrreldes uuringu alguse väärtusi parimate analüüsitulemustega pärast uuringu algust.

Tserebrotendinoosse ksantomatoosiga patsientide alarühmast ($n = 8$) tulid 3 üle uuringust CAC-91-10-10 ja olid uuringu alguses koolhapperavil. Ülejäänud 5 patsienti ei olnud varem saanud ravi koolhappega. Kõigil patsientidel (100%) oli sapphapete uriiniga eritumine normaalne uuringu alguses ja kõige halvema tulemusega hindamisel ja enamikul patsientidest (88%) kõige paremal tulemusega hindamisel pärast uuringu algust; 1 patsiendil (12%) oli kõige parema tulemusega hindamisel sapphapete eritumine uriiniga veidi suurenenud. Seerumi transaminaaside aktiivsus jäi alla ULN-i enamikul patsientidest (71...100%) uuringu alguses ja enamikul patsientidest (86%) halvima tulemusega hindamisel pärast uuringu algust ning kõigil patsientidel (100%) parima tulemusega hindamisel pärast uuringu algust.

Lapsed

Ravimi kasutamise kliiniline kogemus pärineb esmaste sapphapete sünteesi häiretega laste populatsioonist, hõlmates eelkõige imikuid alates 1. elukuust ning lapsi ja noorukeid.

Muu teave

Ravimipreparaat on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ja eetilistel põhjustel ei ole olnud võimalik saada ravimipreparaadi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimipreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Sapphapete, näiteks koolhape, jaotumine ja farmakoloogilised toimed piirduvad eelkõige enterohepaatilise tsirkulatsiooniga, hõlmates sooltrakti, värativeeni, maksa ja sapiteid.

Suukaudselt manustatud koolhappe imendumine toimub passiivse difusiooni teel kogu seedetrakti ulatuses. Pärast imendumist siseneb eksogeenne koolhappe organismi sapphapete puuli ning läbib mitu enterohepaatilise tsirkulatsiooni tsüklit. Koolhappe siseneb maksa väärtiveeni vere kaudu, olles selles mõeldukalt seotud albumiiniga. Maksas ekstraheeritakse koolhappe väärtiveeni verest mitme mehhanismi vahendusel, sealhulgas passiivne difusioon ja transporterid. Maksas amiinitakse koolhappe liigspetsiifilistes proportsioonides glütsiini ja/või tauriiniga hüdrofiilsemaks konjugeeritud vormiks. Konjugeeritud koolhappe sekreteeritakse sappi ja ta liigub koos sapiga peensoolde, kus koos teiste sapi komponentidega täidab ta oma peamist seedefunktsiooni. Konjugeeritud koolhappe imendumine transporterite vahendusel niudesooldest, kantakse väärtiveeni süsteemi kaudu tagasi maksa, kus ta alustab uut enterohepaatilise tsirkulatsiooni tsüklit.

Niudesooles imendumata jäänud konjugeeritud koolhappe liigub soole distaalsematesse osadesse, kus see võib alluda bakteriaalsele metabolismile, eelkõige dekonjugeerimisele ja 7-dehüdroksüleerimisele. Dekonjugeeritud koolhappe ja deoksükoolhappe (7-dehüdroksüleerimise produkt) imenduvad passiivsel teel soole distaalsemates osades ja kantakse väärtiveeni süsteemi kaudu tagasi maksa, kus leiab aset rekongjugeerimine. Sel teel säilitatakse suurt osa sapphapete puulist ja sapphapped alluvad söömise ajal mitmele eelpoolkirjeldatud tsüklile. Imendumata jäänud koolhappe eritatakse väljaheitega kas muutumatul kujul või pärast dehüdroksüleerimist bakteriaalse metabolismi toimel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Formaalseid prekliinilise ohutuse uuringuid ei ole läbi viidud, ent kirjandusandmed ei viita farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliiniliste uuringute alusel kahjulikele toimetele inimesele.

Piiratud arv uuringuid katseloomadel on näidanud, et koolhappe suukaudne manustamine kuni 26 nädala vältel annustes, mis ületavad oluliselt terapeutilist annust, oli hästi talutav, ilma et oleks täheldatud surmajuhte ega toimeid kehakaalule või toidu tarbimisele ning ilma oluliste makroskoopiliste või mikroskoopiliste muutusteta maksas. Korduvmanustamise uuringutes olid koolhappe sagedamini teavitatud toimeteks kehakaalu vähenemine, kõhulahtisus ja maksakahjustus koos transaminaaside sisalduse suurenemisega, ehkki need arvatakse olevat seotud sapphapete metabolismi farmakoloogiliste toimetega. Korduvmanustamise uuringutes, milles koolhapet manustati koos kolesterooliga, on teatatud ka maksa kaalu suurenemisest ja sapikividest.

Pärast koolhappe 30-päevast manustamist umbes 4 korda suuremas annuses, kui on terapeutiline annus, täheldati rottidel vererõhu vähest kõrgenemist koos suurenenud vasokonstriktorse reaktsiooniga noradrenaliini manustamisele ning aldosterooni sisalduse vähenemise ja kortikosterooni sisalduse suurenemisega, ilma et seejuures oleks sedastatud kliinilisi kõrvaltoimeid.

Koolhappe ei ole mutageenne, samas on koolhappe manustamisel koos teadaolevalt kartsinogeensete ainetele täheldatud suurenenud kasvaja teket võrreldes üksnes kartsinogeensete ainete manustamisega. Seetõttu peetakse koolhapet kasvaja teket soodustavaks aineks, arvatavasti tulenevalt kolorektaalse epiteeli hüperproliferatsioonist sekundaarsete sapphapete juuresolekul.

Koolhappe ühe annuse intravenoossel manustamisel tiinetele uttele hilises tiinuse perioodis saavutati koolhappe süsteemne ekspositsioon lootele, ilma et seejuures oleks täheldatud toimeid emasloomale või lootele peale varaste sünnituste esinemissageduse suurenemise. Antud katseloomade andmete asjakohases inimesele koolhappe-ravi ohutuse aspektist ei ole teadaoleva sapphapete homöostaasi suure loomindiviididevahelise varieeruvuse tõttu selge. Paljudel loomaliikidel on leitud sappalkoholide ja sapphapete struktuuri osas nimetamisväärt mitmekesisus.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga
Magneesiumstearaat

50 mg kapsli kest

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Punane raudoksiid (E172)

Trükitint

Šellak (E904)

Propüleenglükool (E1520)

Kontsentreeritud ammoniaagilahus (E527)

Kaaliumhüdrokksiid (E525)

Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast pudeli avamist tuleb ravim ära kasutada 3 kuu jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge 185 ml HDPE pudel, mis on suletud 38 mm valget värvi lastekindla sulguriga, mis koosneb keeratavast soonilisest HDPE korgist ja pudeli kaela katvast pitseerimisrõngast (kartong, vaha ja alumiiniumfoolium).

Pakendi suurus: 90 kapslit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamine lastel

Imikute või laste puhul, kes ei saa kapsleid neelata, võib kapsli ettevaatlikult avada ja kapsli sisu segada toiduga. Väikestel imikutel võib kapsli sisu segada väikelaste toiduseguga, väljutatud rinnapiimaga või puuviljapüreega ning imikutel ja alla 6-aastastel lastel segada pehme konsistentsiga toiduga, nagu näiteks kartulipuder või õunapüree. Saadud segu tuleb manustada kohe pärast valmistamist. Kapsli sisu segamise eesmärgiks toiduga on varjata ravimi võimalikku ebameeldivat maitset, sest kapsel avatakse, aga andmed sobivuse või maitsevuse kohta puuduvad. Kapsli sisu jääb piima või toitu peente graanulitena.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/13/895/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

20. november 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

<{PP. kuu AAAA}>

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

▼ 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

Kolbam, 250 mg kõvakapslid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 250 mg koolhapet.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

250 mg kapsel: valget värvi nr 0 suurusega kapsel, mille pinnale on musta tindiga trükitud märgistus "ASK002" ja "250mg"). Kapslid sisaldavad valget pulbrit.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kolbam on näidustatud esmaste sapphapete sünteesi seeliste kaasasündinud häirete raviks, mis on tingitud sterool 27-hüdroksülaasi puudulikkusest (avaldub tserebrotendinoosse ksantomatoosina), 2-(või α -) metüülatsüül-CoA ratsemaasi (AMACR) puudulikkusest või kolesterool 7 α -hüdroksülaasi (CYP7A1) puudulikkusest, imikutel, lastel ja noorukitel (vanuses 1 kuu kuni 18 aastat) ning täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima nende konkreetsete ensüümide puudulikkuse ravis kogenud arst, sealhulgas pediaater.

Annustamine

Koolhappe soovitatav annus esmaste sapphapete sünteesi kaasasündinud häirete ravis on nii täiskasvanutel kui ka lastel 10...15 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas manustatuna kas ühekordse annusena või jagatud annustena. Annust kohandatakse kuni saavutatakse soovitatav toime, aga see ei tohi ületada maksimaalset soovitatavat annust 15 mg/kg kehamassi kohta ööpäevas.

Kui arvutuslik annus ei jagu 50-ga, siis tuleb kasutada lähimat annust, mis on väiksem kui 15 mg/kg kehamassi kohta ööpäevas, eeldusel, et see on piisav sapphapete uriiniga eritumise pärssimiseks. Kui nimetatud annus ei ole piisav, siis tuleb valida järgmine suurem annus.

Patsiente jälgitakse esimesel raviaastal iga 3 kuu tagant, järgmise 3 aasta vältel iga 6 kuu tagant ja edasi kord aastas. Püsiva ravivastuse puudumise korral koolhappe monoterapiale tuleb kaaluda muid ravivõimalusi (vt lõik 4.4).

Ravi alustamisel ja annuse kohandamisel tuleb hoolikalt jälgida seerumi ja uriini sapphapete kontsentratsiooni, kasutades sobivat analüütilist meetodit. Samuti tuleb seejärel määrata sünteesitavate

sapphappe ebanormaalsete metaboliitide kontsentratsioonid. Raviks tuleb valida väikseim koolhappe kontsentratsioon, mis efektiivselt vähendab sapphapete metaboliitide kontsentratsiooni võimalikult nulli lähedale.

Patsiente, keda on varem ravitud teiste sapphapetega või teiste koolhappepreparaatidega, tuleb ravi alustamisel Kolbam'iga samamoodi tähelepanelikult jälgida. Ravimi annust tuleb kohandada eespool kirjeldatud viisil.

Jälgida tuleb ka maksanäitajaid. Seerumi gamma-glutamüültransferaasi (GGT),alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine ja/või seerumi sapphapete kontsentratsiooni samaaegne suurenemine üle normaalse võib viidata üleannustamisele. Ravi alustamisel koolhappega on täheldatud transaminaaside aktiivsuse lühiajalist suurenemist, mis ei viita vajadusele annust vähendada, kui GGT ei ole suurenenud ja kui seerumi sapphapete kontsentratsioon väheneb või on normaalvahemikus.

Pärast ravi algperioodi tuleb seerumi ja/või uriini sapphapete kontsentratsioon (kasutades sobivat analüütilist meetodit) ning maksanäitajad määrata vähemalt kord aastas ja tulemustele vastavalt annust kohandada. Organismi kiire kasvu, samaaegse haiguse ja raseduse ajal tuleb ravi jälgimiseks teha lisaanalüüse või sagedamaid uuringuid (vt lõik 4.6).

Patsientide eripopulatsioonid

Perekondliku hüpertriglütserideemiaga patsiendid

Perekondliku hüpertriglütserideemia esmakordse diagnoosiga patsientidel või haiguse esinemise korral perekonnas imendub koolhappe soolest tõenäoliselt halvasti. Perekondliku hüpertriglütserideemiaga patsientidel tuleb koolhappe annus kindlaks määrata ja kohandada nii, nagu eespool kirjeldatud, kuid sapphapete uriiniga eritumise pärssimiseks võib olla vajalik annuse suurendamine (vt lõik 4.4).

Lapsed

Koolhappe ohutus ja efektiivsus alla 1 kuu vanustel vastsündinutel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad patsiendid (üle 65-aastased)

Koolhappe ohutus ja efektiivsus eakatel patsientidel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Neerukahjustus

Andmed neerukahjustusega patsientide kohta puuduvad. Selliseid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja koolhappe annust individuaalselt kohandada.

Maksakahjustus

Enamusel sapphapete metabolismi kaasasündinud häiretega patsientidest esineb diagnoosimise ajal varieeruva raskusastmega maksakahjustus, mis koolhappe manustamise korral paraneb või möödub. Koolhappe annust tuleb individuaalselt kohandada.

Puuduvad andmed koolhappe kasutamise kohta sapphapete metabolismi kaasasündinud häiretega patsientidel, kelle maksakahjustuse põhjus ei ole seotud nende põhihaigusega. Kliinilise kogemuse puudumise tõttu antud patsientidel ei saa anda juhiseid annuse kohandamiseks. Koolhappega ravitavaid patsiente, kelle maksakahjustus ei ole seotud nende põhihaigusega, tuleb hoolikalt jälgida.

Manustamisviis

Koolhapet on soovitatav võtta koos toiduga (vt lõik 4.5) iga päev umbes samal kellaajal, hommikuti ja/või õhtuti. Kapslid tuleb neelata tervelt koos veega, ilma närimata.

Imikutele ja lastele, kes ei saa kapsleid neelata, võib kapslid avada ja sisu lisada imiku piimasegule või mahlale. Lisateavet vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Samaaegne kasutamine koos fenobarbitaaliga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravi koolhappega tuleb lõpetada, kui hepatotsellulaarne talitlushäire, mida hinnatakse protrombiini aja määramise alusel, ei parane 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist koolhappega. Tuleb jälgida kaasnevat sapphapete üldkontsentratsiooni vähenemist uriinis. Kui selgelt ilmnevad raske maksapuudulikkuse nähud, tuleb ravi lõpetada varem.

Perekondlik hüpertriglütserideemia

Perekondliku hüpertriglütserideemia esmakordse diagnoosiga patsientidel või haiguse esinemise korral perekonnas võib koolhappe soolest halvasti imenduda. Perekondliku hüpertriglütserideemiaga patsientidel tuleb koolhappe annus individuaalselt kindlaks määrata ja vajaduse korral kohandada (vt lõik 4.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koolhappe koostoimeid samaaegselt manustatud ravimite või toiduga ei ole uuritud.

Uuringutes on näidatud, et fenobarbitaal suurendab koolhappe puuli suurust ja ringlust, mistõttu on tal antagonistlik toime koolhappe soovitud toimetele. Seetõttu on fenobarbitaali kasutamine patsientidel, keda ravitakse koolhappega, vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ravimite koostoimete aspektist koolhappega omavad eelkõige tähtsust ravimid, mis takistavad sapphapete enterohepaatilist ringlust, näiteks sapphapete sekvestrandid kolestüramiin, kolestipool ja kolesevelaam. Samuti on leitud, et alumiiniumipõhised antatsiidid seovad *in vitro* sapphappeid ja võivad seetõttu vähendada sarnaselt sapphapete sekvestrantidele koolhappe sisaldust. Kui nimetatud toimeaineid sisaldavate preparaatide kasutamine on vajalik, siis tuleb neid võtta vähemalt 5 tundi enne või pärast koolhapet.

Tsüklosporiin mõjutab nii koolhappe farmakokineetikat, pärssides sapphapete haaramist maksarakkudesse ja nende hepatobiliaarset eritumist, kui ka farmakodünaamikat, pärssides kolesterooli 7 α -hüdrosülaasi. Tsüklosporiini koosmanustamist koolhappega tuleb vältida. Kui tsüklosporiini manustamist peetakse vajalikuks, tuleb jälgida sapphapete kontsentratsiooni seerumis ja uriinis ning koolhappe annust selle järgi kohandada.

Östrogeenid, suukaudsed rasestumisvastased ravimid ja klobibraat (tõenäoliselt ka teised vere lipiididesisaldust vähendavad ained) suurendavad maksa kolesterooli sekretsiooni ja soodustavad kolesteroolkivide tekkevõimalust sapipöies, mistõttu võivad avaldada vastandsuunalist toimet koolhappele. Mis tahes ravim, mis transporterite inhibeerimise vahendusel põhjustab ravimtekkelist kolestaasi, võib samaaegse manustamise korral vähendada koolhappe ravi efektiivsust. Sellisel juhul tuleb hoolikalt jälgida koolhappe sisaldust seerumis/uriinis ning koolhappe annust sellele vastavalt kohandada.

Toidu mõju koolhappe biosaadavusele ei ole uuritud. Esineb teoreetiline võimalus, et koos toiduga manustamine võib suurendada koolhappe biosaadavust ja parandada talutavust. Seetõttu on soovitatav koolhapet võtta koos toiduga (vt lõik 4.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ohutusandmed koolhappe kasutamise kohta rasedatel naistel on piiratud. Koolhapet võtnud rasedatel naistel on teatatud normaalse lõpptulemusega rasedustest.

Väheseid andmed loomkatsetest ei näita otsest reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Koolhappe kasutamist raseduse ajal võib kaaluda juhul, kui arsti arvates on selles tulenev kasu patsiendile suurem kui võimalikud riskid.

Imetamine

Koolhappe ja selle metaboliitide eritumise kohta inimese rinnapiima on andmeid ebapiisavalt. Loomkatsest pärinevad andmed näitavad, et koolhappe eritub rinnapiima (vt lõik 5.3). Koolhappe terapeutiliste annuste kasutamisel ei ole siiski oodata toimeid rinnaga toidetavale vastsündinule, sest koolhappe süsteemne ekspositsioon rinnaga toitval naisel on vähene (vt lõik 5.2). Koolhapet võib rinnaga toitmise ajal kasutada, kui arsti arvates on selles tulenevad kasud patsiendile suuremad, kui võimalikud riskid.

Fertiilsus

Andmed koolhappe toime kohta fertiilsusele puuduvad. Terapeutiliste annuste kasutamisel ei ole oodata toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toimet autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuritud. Koolhappel ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Koolhapet saanud patsientidel (nii täiskasvanutel kui ka lastel) täheldatud kõrvaltoimeid on oma raskusastmelt olnud kerged kuni mõõdukad; peamised teavitatud kõrvaltoimed on ära toodud allolevas tabelis. Kõrvaltoimed olid mööduva iseloomuga ega mõjutanud enamasti ravi.

Tabuleeritud kõrvaltoimete loetelu

Kliiniliste uuringute andmetel on koolhapet saanud patsientidel (nii täiskasvanutel kui ka lastel) täheldatud kõrvaltoimeid olnud oma raskusastmelt kerged kuni mõõdukad ning on ära toodud allolevas tabelis.

Kõrvaltoimed on ära toodud organsüsteemi klasside kaupa, kasutades järgmisi esinemissageduse 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 ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata).

Tabelis on ära toodud ka kirjandusallikatel põhinevad teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed.

MedDRA organsüsteemi klass	Eelistatav termin	Esinemissagedus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Kerge perifeerne neuropaatia	Sage
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhulahtisus	Sage
	Kerge iiveldus	Sage
	Kerge refluks	Sage
	Mõõdukas kõhulahtisus	Sage
	Refluksösofagiit	Sage
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Kollatõbi	Sage
	Seerumi transaminaaside sisalduse suurenemine	Teadmata
	Sapikivid	Teadmata
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Nahakahjustus	Sage
	Kihelus	Teadmata
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Halb enesetunne	Sage

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kirjanduses teavitatud kõrvaltoimeteks on kihelus ja seerumi transaminaaside sisalduse suurenemine ühel või kahel lapsel, keda raviti koolhappe suurte annustega. Nimetatud kõrvaltoimed möödusid annuse vähendamisel. Ka kõhulahtisus tekib teadaolevalt koolhappe suuremate annuste korral. Pikaajalise raviga seoses on teavitatud sapikividest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Registreeritud on sümptomaatilise üleannustamise (või liiga suurte annuste kasutamise) episoode, sealhulgas juhusliku üleannustamise juhtum. Kliinilistest nähtudest täheldati vaid kihelust ja kõhulahtisust. Laborianalüüsid näitasid seerumi gamma-glutamültransferaasi (GGT) transaminaaside aktiivsuse tõusu ja seerumi sapphapete kontsentratsiooni suurenemist. Annuse vähendamise korral kliinilised nähud taandusid ja laborinäitajad normaliseerusid.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ja ravida sümptomaatiliselt.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: sapiteede ja maksa ravi, sapphappepreparaadid, ATC-kood: A05AA03

Toimemehhanism

Koolhappe manustamise järgselt väheneb sapphapete süntees, mistõttu väheneb oluliselt või kaovad üldse ebanormaalsed sapphapped. Koos atüüpiliste sapphapete metaboliitide kadumisega väheneb või normaliseerub ka maksaensüümide sisaldus seerumis. Ravi suukaudse koolhappe terapeutiliste annustega stimuleerib sapivoolu ja sapi sekretsiooni, pärsib hepatotoksiliste ja kolestaatiliste sapphapete prekursorite tootmist ja akumulierumist ning soodustab rasvade imendumist ilma toksiliste kõrvaltoimeteta.

Farmakodünaamilised toimed

Esmaste sapphapete sünteesi kaasasündinud häired on seotud koolhappe ja kenodeoksükoolhappe sünteesi võtmereaktsioone katalüüsivate esmaste ensüümide kaasasündinud defektidega. Kirjanduses on kirjeldatud mitut ensüümidefekti. Mõningad esmased defektid on muu hulgas:

- sterool 27-hüdroksülaasi puudulikkus (avalduv tserebrotendinoosse ksantomatoosina);
- AMACR-i puudulikkus;
- CYP7A1 puudulikkus.

Ravi eesmärgiks eksogeense koolhappega on asendada sapphapete sünteesi kaasasündinud häirete korral puuduvad füsioloogilised sapphapped. Koolhappe on inimesel üheks esmaseks sapphappeks, millest sõltuvad mitmed füsioloogilised funktsioonid. Puuduva koolhappe asendamise eesmärgiks on taastada antud sapphappe peamised funktsioonid, mille hulka kuuluvad lipiidide transport segamitsellide kujul, ko-lipaasi aktivatsioon koos rasvade seedimise ja imendumisega, rasvlahustuvate vitamiinide imendumine ning sapivoolu esilekutsumine, mis hoiab ära kolestaasi.

Koolhappe farmakodünaamiliseks toimeks on pärssida tagasisidemehhanismi teel häiritud sapphapete biosünteesi korral toksiliste komponentide sünteesi, mis tekivad normaalse sapphapete sünteesi raja blokeerimise tõttu. Koolhappe vähendab sapphapete biosünteesi farnesoid X retseptori aktivatsiooni teel, mis surub maha sapphapete sünteesi reguleeriva ensüümi kolesterool 7 α -hüdroksülaasi kodeeriva CYP7A1 geeni transkriptsiooni. Iga esmase sapphappe puuduse korral, mis tuleneb vastava ensüümi defektist biosünteesi rajas, viib esmaste sapphapete puudus kolestaasile ja sapphapete toksiliste

prekursorite reguleerimata akumulatsioonile. Koolhappe-ravi eesmärgiks on parandada sapivoolu ja rasvade imendumist ning taastada sapphapete sünteesi protsessis füsioloogiline tagasisidemehhanism, mis vähendab sapphapete toksiliste prekursorite tootmist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuring CAC-91-10-10 (maksahaiguse patogeneesi uurimine sapphapete metabolismi kaasasündinud häiretega patsientidel) viidi läbi aastatel 1992-2009 eesmärgiga hinnata koolhappe terapeutilist efektiivsust ja ohutust sapphapete metabolismi kaasasündinud häiretega patsiente ravis. Tegemist oli avatud, ühe uuringurühmaga randomiseerimata uuringuga. Kokku osales kliinilises uuringus 85 patsienti. Neist 85 patsiendist 52 oli tegemist esmaste sapphapete sünteesi häiretega, sealhulgas seoses 3 järgmise üksikensüümiga:

- sterool 27-hüdroksülaasi puudulikkus (avaldub tserebrotendinoosse ksantomatoosina) (n = 5);
- AMACR-i puudulikkus (n = 1);
- CYP7A1 puudulikkus (n = 1).

Kokku sai ravi koolhappega 79 patsienti, neist 49-l oli ühe esmase ensüümi defekt.

Uuring CAC-002-01 (koolhappe kapslite avatud, ühekeskuselise, randomiseerimata jätku-uuring sapphapete metabolismi kaasasündinud häiretega patsientidel) oli uuringu CAC-91-10-10 jätkuks ning see algas 1. jaanuaril 2010. Uuring lõpetati 31. juulil 2016. Tegemist oli avatud, ühe uuringurühmaga randomiseerimata uuringuga, millesse kaasati uuringusse sobivad patsiendid, kes olid varem saanud koolhapet uuringutes CAC-91-10-10 ja CAC-001-01, ning samuti ka esmakordselt diagnoositud patsiendid. Uuringus hinnati koolhappe terapeutilist efektiivsust ja ohutust sapphapete metabolismi kaasasündinud häiretega patsientidel. Uuringus osales kokku 53 patsienti, kes said vähemalt ühe annuse koolhapet; 22 (42%) neist ei olnud varem koolhappega ravitud, st nad said esimese annuse koolhapet uuringus CAC-002-01. Neist 53 ravitud patsiendist 41-l (77%) olid esmaste sapphapete sünteesi häired, sealhulgas: sterool 27-hüdroksülaasi puudulikkus (avaldub tserebrotendinoosse ksantomatoosina) (n = 8) ja AMACR-i puudulikkus (n = 1).

Kõigis uuringutes manustati koolhapet annuses 10...15 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

Koolhappe efektiivsust näidati kahel viisil:

- (a) ravi koolhappega parandas maksafunktsiooni, mida näitas maksafunktsiooni testide tulemuste paranemine;
- (b) Kiirete aatomitega pommitamise mass-spektromeetria (*Fast-Atom-Bombardment-Mass Spectrometry*, FAB-MS) andmed näitasid, et ravi koolhappega vähendas uriinis ebanormaalsete sapphapete hulka, mis oli esialgselt olnud haiguse diagnoosimise aluseks.

Kõigist uuringus CAC-91-10-10 osalenud patsientidest 49-l oli tegemist ühe ensüümi defektiga. Antud patsientidest umbes veerand olid diagnoosimise ajal ≤ 6 kuu vanused ja umbes kolmandik vanuses 7...36 kuud. Keskmiselt olid patsiendid ravi alustamisel 3-aastased, maksimaalne ja minimaalne vanus oli vastavalt 0 ja 14 eluaastat.

Uuringus CAC-002-01 oli patsientide keskmine vanus algtasemel 9,0 aastat, ulatudes 0,1...35,6 aastani. Patsientidel oli sageli tegemist tõsiste kaasuvate haigustega, sealhulgas kesknärvisüsteemi häiretega, mida sapphapete sünteesi defektide mõjutamisega ravida ei saa.

49 patsiendist, kellel oli ühe ensüümi defekt ja keda raviti uuringus CAC-91-10-10 ning kaasati ohutusanalüüsi, oli 42-l teostatud vähemalt üks ravi eelne ja ravi järgne uriini sapphapete sisalduse määramine ja maksafunktsiooni analüüsid; pikkuse ja kehakaalu mõõtmine. Nimetatud patsiendid kaasati esmasse efektiivsuse analüüsi.

Kokku 52 eespool kirjeldatud patsiendist, kes kaasati 17-aastase perioodi vältel uuringusse CAC-91-10-10, suri 6 patsienti, 3 patsiendi ravi kohta puudusid tõendid, 4 patsienti katkestas uuringu, 10 patsienti kadusid järelkontrollist ning 1 patsiendi kohta ei õnnestunud saada andmeid.

Kokku 41 eespool kirjeldatud patsiendist, keda raviti uuringus CAC-002-01, katkestas uuringu 13 patsienti: 8 kõrvaltoimete tõttu, 1 efektiivsuse puudumise/kadumise tõttu, 1 kadus järelkontrollist ja 3 võtsid nõusoleku tagasi.

Uuringu CAC-91-10-10 efektiivsusanalüüs näitas, et ravi koolhappega parandas, st vähendas üksiku ensüümi defektiga patsientidel oluliselt sapphapete eritumist uriiniga. Üldist paranemist atüüpiliste sapphapete sisalduse osas uriinis täheldati samuti individuaalsetes defektirühmades.

Tserebrotendinoosse ksantomatoosiga patsientidest (N = 3) oli uuringu alguses sapphapete eritumine uriiniga normaalne 1 patsiendil ja suurenenud 2 patsiendil, suurenenud kõigil patsientidel ravijärgsel kõige halvema tulemusega hindamisel ja kõigil 3 patsiendil normaalne kõige parema tulemusega hindamisel pärast uuringu algust. Uuringu alguses oli seerumi transaminaaside aktiivsus alla normi ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN) 1 patsiendil ja suurenenud (≥ 2 korda ULN) 2 patsiendil, 2 patsiendil oli see suurenenud kõige halvema tulemusega hindamisel pärast uuringu algust, kuid oli kõigil 3 patsiendil ravijärgsel analüüsil alla ULN-i.

Efektiivsusanalüüs näitas samuti, et ravi koolhappega parandas üksikute ensüümi defektide alusel stratifitseeritud patsientidel oluliselt ALAT- ja ASAT-väärtusi. Mis puudutab esmaseid diagnoose, siis leiti individuaalsetes defektirühmades muutus ALAT- ja ASAT-väärtuste paranemise suunas.

Võrreldes väärtusi uuringu alguses ja kõige halvema tulemusega hindamisel pärast uuringu algust, ei muutunud uuringus CAC-002-01 ühelgi üksiku ensüümi defektiga patsiendil oluliselt sapphapete eritumine uriiniga ega seerumi transaminaaside aktiivsus. Sapphapete uriiniga eritumise osas täheldati statistiliselt olulisi muutusi uuringu alguse tulemuste võrdlemisel kõige parema analüüsitulemusega pärast uuringu algust koos väljendunud, oluliste ja kergete kõrvalekalletega ning ka suurenemistega normaalspektris. Seerumi transaminaaside aktiivsuse osas täheldati samuti statistiliselt olulist paranemist uuringu alguse väärtuste võrdlemisel parimate analüüsitulemustega pärast uuringu algust. Sarnast paranemist täheldati pikkuse ja kehakaalu osas. Keskmine üldbilirubiini sisaldus oli algtaseme ja halvima algtaseme-järgse väärtuse võrdlemisel stabiilne ja vähenes, võrreldes uuringu alguse väärtusi parimate analüüsitulemustega pärast uuringu algust.

Tserebrotendinoosse ksantomatoosiga patsientide alarühmast (n = 8) tulid 3 üle uuringust CAC-91-10-10 ja olid uuringu alguses koolhapperavil. Ülejäänud 5 patsienti ei olnud varem saanud ravi koolhappega. Kõigil patsientidel (100%) oli sapphapete uriiniga eritumine normaalne uuringu alguses ja kõige halvema tulemusega hindamisel ja enamikul patsientidest (88%) kõige paremal tulemusega hindamisel pärast uuringu algust; 1 patsiendil (12%) oli kõige parema tulemusega hindamisel sapphapete eritumine uriiniga veidi suurenenud. Seerumi transaminaaside aktiivsus jäi alla ULN-i enamikul patsientidest (71...100%) uuringu alguses ja enamikul patsientidest (86%) halvima tulemusega hindamisel pärast uuringu algust ning kõigil patsientidel (100%) parima tulemusega hindamisel pärast uuringu algust.

Lapsed

Ravimi kasutamise kliiniline kogemus pärineb esmaste sapphapete sünteesi häiretega laste populatsioonist, hõlmates eelkõige imikuid alates 1. elukuust ning lapsi ja noorukeid.

Muu teave

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ja eetilistel põhjustel ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Sapphapete, näiteks koolhape, jaotumine ja farmakoloogilised toimed piirduvad eelkõige enterohepaatilise tsirkulatsiooniga, hõlmates sooltrakti, värativeeni, maksa ja sapiteid.

Suukaudselt manustatud koolhappe imendumine toimub passiivse difusiooni teel kogu seedetrakti ulatuses. Pärast imendumist siseneb eksogeenne koolhappe organismi sapphapete puuli ning läbib mitu enterohepaatilise tsirkulatsiooni tsüklit. Koolhappe siseneb maksa väärtiveeni vere kaudu, olles selles mõeldukalt seotud albumiiniga. Maksas ekstraheeritakse koolhappe väärtiveeni verest mitme mehhanismi vahendusel, sealhulgas passiivne difusioon ja transporterid. Maksas amiinitakse koolhappe liigspetsiifilistes proportsioonides glütsiini ja/või tauriiniga hüdrofiilsemaks konjugeeritud vormiks. Konjugeeritud koolhappe sekreteeritakse sappi ja ta liigub koos sapiga peensoolde, kus koos teiste sapi komponentidega täidab ta oma peamist seedefunktsiooni. Konjugeeritud koolhappe imendumine transporterite vahendusel niudesooldest, kantakse väärtiveeni süsteemi kaudu tagasi maksa, kus ta alustab uut enterohepaatilise tsirkulatsiooni tsüklit.

Niudesooles imendumata jäänud konjugeeritud koolhappe liigub soole distaalsematesse osadesse, kus see võib alluda bakteriaalsele metabolismile, eelkõige dekonjugeerimisele ja 7-dehüdroksüleerimisele. Dekonjugeeritud koolhappe ja deoksükoolhappe (7-dehüdroksüleerimise produkt) imenduvad passiivsel teel soole distaalsemates osades ja kantakse väärtiveeni süsteemi kaudu tagasi maksa, kus leiab aset rekongjugeerimine. Sel teel säilitatakse suurt osa sapphapete puulist ja sapphapped alluvad söömise ajal mitmele eelpoolkirjeldatud tsüklile. Imendumata jäänud koolhappe eritatakse väljaheitega kas muutumatul kujul või pärast dehüdroksüleerimist bakteriaalse metabolismi toimel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Formaalseid prekliinilise ohutuse uuringuid ei ole läbi viidud, ent kirjandusandmed ei viita farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliiniliste uuringute alusel kahjulikele toimetele inimesele.

Piiratud arv uuringuid katseloomadel on näidanud, et koolhappe suukaudne manustamine kuni 26 nädala vältel annustes, mis ületavad oluliselt terapeutilist annust, oli hästi talutav, ilma et oleks täheldatud surmajuhte ega toimeid kehakaalule või toidu tarbimisele ning ilma oluliste makroskoopiliste või mikroskoopiliste muutusteta maksas. Korduvmanustamise uuringutes olid koolhappe sagedamini teavitatud toimeteks kehakaalu vähenemine, kõhulahtisus ja maksakahjustus koos transaminaaside sisalduse suurenemisega, ehkki need arvatakse olevat seotud sapphapete metabolismi farmakoloogiliste toimetega. Korduvmanustamise uuringutes, milles koolhapet manustati koos kolesterooliga, on teatatud ka maksa kaalu suurenemisest ja sapikividest.

Pärast koolhappe 30-päevast manustamist umbes 4 korda suuremas annuses, kui on terapeutiline annus, täheldati rottidel vererõhu vähest kõrgenemist koos suurenenud vasokonstriktorse reaktsiooniga noradrenaliini manustamisele ning aldosterooni sisalduse vähenemise ja kortikosterooni sisalduse suurenemisega, ilma et seejuures oleks sedastatud kliinilisi kõrvaltoimeid.

Koolhappe ei ole mutageenne, samas on koolhappe manustamisel koos teadaolevalt kartsinogeensete ainetele täheldatud suurenenud kasvaja teket võrreldes üksnes kartsinogeensete ainete manustamisega. Seetõttu peetakse koolhapet kasvaja teket soodustavaks aineks, arvatavasti tulenevalt kolorektaalse epiteeli hüperproliferaatsioonist sekundaarsete sapphapete juuresolekul.

Koolhappe ühe annuse intravenoosel manustamisel tiinetele uttetele hilises tiinuse perioodis saavutati koolhappe süsteemne ekspositsioon lootele, ilma et seejuures oleks täheldatud toimeid emasloomale või lootele peale varaste sünnituste esinemissageduse suurenemise. Antud katseloomade andmete asjakohases inimesele koolhappe-ravi ohutuse aspektist ei ole teadaoleva sapphapete homöostaasi suure loomindiviididevahelise varieeruvuse tõttu selge. Paljudel loomaliikidel on leitud sappalkoholide ja sapphapete struktuuri osas nimetamisväärt mitmekesisus.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga
Magneesiumstearaat

250 mg kapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E171)

Trükitint

Šellak (E904)
Propüleenglükool (E1520)
Kontsentreeritud ammoniaagilahus (E527)
Kaaliumhüdrokksiid (E525)
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast pudeli avamist tuleb ravim ära kasutada 3 kuu jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge 185 ml HDPE pudel, mis on suletud 38 mm valget värvi lastekindla sulguriga, mis koosneb keeratavast soonilisest HDPE korgist ja pudeli kaela katvast pitseerimistõngast (kartong, vaha ja alumiiniumfoolium).

Pakendi suurus: 90 kapslit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamine lastel

Imikute või laste puhul, kes ei saa kapsleid neelata, võib kapsli ettevaatlikult avada ja kapsli sisu segada toiduga. Väikestel imikutel võib kapsli sisu segada väikelaste toiduseguga, väljutatud rinnapiimaga või puuviljapüreega ning imikutel ja alla 6-aastastel lastel segada pehme konsistentsiga toiduga, nagu näiteks kartulipuder või õunapüree. Saadud segu tuleb manustada kohe pärast valmistamist. Kapsli sisu segamise eesmärgiks toiduga on varjata ravimi võimalikku ebameeldivat maitset, sest kapsel avatakse, aga andmed sobivuse või maitsevuse kohta puuduvad. Kapsli sisu jääb piima või toitu peente graanulitena.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street

Dublin 2, Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/13/895/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

20. november 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

<{PP. kuu AAAA}>

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA
- 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 tootja nimi ja aadress

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Prantsusmaa

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

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist. Seejärel peab müügiloa hoidja esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud lüüdi kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMIPREPARAADI 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.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne ravimi turule toomist igas liikmesriigis kooskõlastab müügiloa hoidja vastava liikmesriigi pädeva asutusega lõpliku koolitusmaterjali. Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimi turule toomisel saavad kõik arstid, kes eeldatavasti võiksid ravimit välja kirjutada, teada ravimi õige ja ohutu kasutamise kohta.

Arstidele mõeldud koolitusmaterjal peab sisaldama järgmisi võtmelemente:

- ravimi omaduste kokkuvõte;
- teave:

- selle kohta kuidas arvutada ravimi õige annus ning vajaduse kohta anda patsiendi hooldajatele juhiseid kuidas ravimit õigesti manustada;
- üleannustamise sümptomite ja nähtude kohta ning mida sellisel juhul ette võtta.

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
Ravimiga Kolbam ravitud patsientide pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse jälgimine patsientide registri alusel, mille üksikasjad on toodud riskijuhtimiskavas. Registri abil jälgitakse kogunenud ohutusandmeid koolhappe efektiivsuse ja ohutuse kohta esmaste sapphapete sünteesi kaasasündinud häiretega imikutel, lastel ja noorukitel, mis on tingitud steroid 27-hüdroksülaasi (avalduv tserebrotendinoosne ksantomatoosina) puudulikkusest, 2- (või α -) metüülatsüül-CoA ratsemaasi (AMACR) puudulikkusest ja kolesterool 7 α -hüdroksülaasi (CYP7A1) puudulikkusest. Raportid patsientide registrisse kaasamise protsessi kohta esitatakse kokkuvõttena perioodilistes ohutusaruannetes ja iga-aastasel taashindamisel. Registrisse kaasamise protsess ja registri tulemused on aluseks Kolbam'i kasu/riski profiili iga-aastastele taashindamistele.	- Perioodilised ohutusaruanded - Iga-aastased taashindamised

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimite müügiluba lõppenud

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

Kolbam, 50 mg kõvakapslid
Koolhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg koolhapet.

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

Kõvakapsel.
90 kapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte närida!
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****9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Pärast pudeli avamist tuleb ravim ära kasutada 3 kuu jooksul.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Tagastage kasutamata jäänud ravim hävitamiseks oma apteekrile.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/895/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr.

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Kolbam 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kolbam, 50 mg kõvakapslid
Koolhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg koolhapet.

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

Kõvakapsel.
90 kapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte närida!
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. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Pärast pudeli avamist tuleb ravim ära kasutada 3 kuu jooksul.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Tagastage kasutamata jäänud ravim hävitamiseks oma apteekrile.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/895/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr.

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

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

Kolbam, 250 mg kõvakapslid
Koolhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 250 mg koolhapet.

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

Kõvakapsel.
90 kapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte närida!
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****9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Pärast pudeli avamist tuleb ravim ära kasutada 3 kuu jooksul.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Tagastage kasutamata jäänud ravim hävitamiseks oma apteekrile.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/895/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr.

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Kolbam 250 mg

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kolbam, 250 mg kõvakapslid
Koolhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 250 mg koolhapet.

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

Kõvakapsel.
90 kapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Mitte närida!
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. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Pärast pudeli avamist tuleb ravim ära kasutada 3 kuu jooksul.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Tagastage kasutamata jäänud ravim hävitamiseks oma apteekrile.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/895/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr.

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

19. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

20. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

B.PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Kolbam, 50 mg kõvakapslid

Kolbam, 250 mg kõvakapslid

Koolhape

▼ 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 võtmist 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, apteekri või meditsiiniõega.
- 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, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kolbam ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kolbam'i kasutamist
3. Kuidas Kolbam'it võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kolbam'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kolbam ja milleks seda kasutatakse

Kolbam sisaldab ainet, mida nimetatakse koolhappeks.

Meie organismis toodetakse koolhapet maksas ja see kuulub sapi koostisse. Sapp on vedelik, mis aitab seedida toitu ning aitab kaasa rasvade ja vitamiinide imendumisele toidust. Koolhape soodustab samuti laste kasvu. Patsiendid, kellel on tegemist teatud haigusseisunditega, mida nimetatakse sapphapete sünteesi kaasasündinud häireteks, ei ole võimelised koolhapet ja sappi normaalselt tootma, mis toob kaasa ebanormaalsete ühendite tootmise ja kuhjumise, mis võivad kahjustada maksa.

Ravimit Kolbam kasutatakse eespool nimetatud „sapphapete sünteesi kaasasündinud häirete” raviks. Asendades puuduva koolhappe stimuleerib see normaalse sapi tootmist ja aitab ära hoida ebanormaalsete ühendite kuhjumist maksas. Kasvavatel imikutel aitab ravi koolhappega kaasa maksa ja sapiringluse süsteemi normaalsele arengule.

Ravimit Kolbam võib kasutada alates 1 kuu vanusest ning nimetatud haigusseisunditega patsiendid vajavad seda ravi kogu ülejäänud elu vältel.

2. Mida on vaja teada enne Kolbam'i kasutamist

Kolbam'it ei tohi võtta:

- kui olete koolhappe või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te võtete fenobarbitaali (epilepsiaravim). Vaadake ka allpoolt lõiku „Muud ravimid ja Kolbam”.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Ravi ajal teeb arst erinevatel aegadel vere- ja uriinianalüüse, et näha kuidas teie organism antud ravimit omastab ja selleks, et määrata teile vajalik annus. Neid analüüse on vaja teha sagedamini ajal, kui te kasvate kiiresti, või kui te olete haige või rase.

Kui teil on tegemist haigusseisundiga, mida nimetatakse perekondlikuks hüpertriglütserideemiaks, siis võib arst teie koolhappe annust suurendada.

Teie arst ütleb teile, kui te peate mingil põhjusel lõpetama ravi koolhappega.

Lapsed

Koolhappe ohutust ja efektiivsust alla 1 kuu vanustel imikutel ei ole uuritud.

Eakad

Koolhappe ohutust ja efektiivsust üle 65-aastastel inimestel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Kolbam

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

Fenobarbitaal võib takistada koolhappel oma toimet avaldamast. Ärge võtke fenobarbitaali, kui te saate ravi koolhappega. Vaadake ka ülaltpoolt lõiku „Ärge võtke ravimit Kolbam”.

Tsüklosporiin võib mõjutada koolhappe sisaldust. Kui teie arst peab vajalikuks, et te jätkate ravi tsüklosporiiniga, siis jälgib ta hoolega sapphapete sisaldust teie veres ja uriinis ning kohandab vajadusel koolhappe annust.

Vere kolesteroolisisaldust vähendavad ravimid, näiteks kolestüramiin, kolestipool või kolesevelaam, ning teatud alumiiniumi sisaldavad antatsiidid (ravimid, mida kasutatakse seedehäirete korral), võivad mõjutada koolhappe imendumist. Teie arst soovitas teil võtta koolhapet vähemalt 5 tundi enne või pärast nende ravimite võtmist.

Allpool on loetletud mõned ravimid, mis võivad mõjutada Kolbam'i toimet:

- östrogeenid;
- suukaudsed rasestumisvastased ravimid;
- vere lipiididesisaldust vähendavad ravimid, nagu näiteks klofibrat.

Need ravimid suurendavad kolesterooli tootmist maksas ja võivad seetõttu takistada koolhappel oma toimet avaldada.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Koolhappe kasutamist raseduse ajal või kaaluda juhul, kui teie arsti arvates on sellest saadav kasu suurem, kui võimalikud ohud. Küsige nõu oma arstilt.

Ravi ajal koolhappe võite te oma last imetada, sest koolhappe sisaldus rinnapiimas on liiga väike, et teie lapsele kahjulikku toimet avaldada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta eeldatavasti autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

3. Kuidas Kolbam'it võtta

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

Soovitav annus põhineb teie kehakaalul (10...15 mg/kg kehakaalu kohta). Ööpäevane annus võetakse kas ühe annusena üks kord ööpäevas või kahe jagatud annusena, üks annus hommikul ja teine õhtul. Teie arst ütleb teile mitu kapslit te peate võtma, ja millal te peate oma kapsleid võtma.

Kapsleid on soovitatav võtta koos toiduga, sest see võib muuta koolhappe efektiivsemaks ning samuti vähendada kõhulahtisuse tekke tõenäosust.

Kasutamine lastel

Imikute või laste puhul, kes ei saa kapsleid neelata, võib kapsli seda ettevaatlikult keerates avada ja kapsli sisu segada sobivas puhtas nõus väikelaste toiduseguga, väljutatud rinnapiimaga või puuviljapüreega. Saadud segu tuleb manustada kohe pärast valmistamist.

Kapsli sisu toiduga segamise eesmärgiks on varjata ravimi võimalikku ebameeldivat maitset. Kapsli sisu jääb piima või toitu peente graanulitena.

Juhul, kui kapsleid ei saa tervetena manustada, siis on oluline, et te manustaksite oma imikule või väikelapsele kogu kapsli sisu. Kui laps osa annusest suust välja ajab või keeldub söömast, siis püüdke see lapsele siiski sisse anda.

Kasutamine täiskasvanutel

Neelake kapslid tervelt koos veega, soovitatavalt kas kohe enne või kohe pärast sööki. Ärge närige kapsleid. Ärge võtke rohkem kapsleid kui arst on teile soovitanud võtta.

Kui te võtate ravimit Kolbam rohkem kui ette nähtud

Koolhappe ei põhjusta tõenäoliselt tõsiseid kõrvaltoimeid, siiski võtke nõu saamiseks ühendust oma arstiga, kui teie laps on võtnud talle määratud suurema annuse.

Kui te unustate ravimit Kolbam võtta

Kui järgmise annuse võtmiseni on rohkem kui 12 tundi, siis võtke ununenud annus niipea kui see teile meenub. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate ravimi Kolbam võtmise

See ravim on mõeldud pikaaegseks kasutamiseks. Kui te lõpetate selle võtmise, siis võivad ebanormaalsed ühendid, mis võivad teie maksa kahjustada, hakata teie sapis uuesti kuhjuma ja saavutada samad väärtused kui enne ravi alustamist.

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.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- kõrvetised (maosisaldise refluks);
- kõhulahtisus;
- üldine halb enesetunne;
- naha kollakas värvus (kollatõbi);
- nahakahjustused;
- iiveldus;
- nahakirvendus (kerge perifeerne neuropaatia).

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata):

- maksaensüümide (seerumi transaminaaside) sisalduse suurenemine;
- sapikivid;
- kerge nahasügelus (kihelus).

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 infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kolbam'it säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudeli etiketil pärast märget „Kõlblik kuni:”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, et kaitsta valguse eest. Pärast pudeli avamist tuleb ravim ära kasutada 3 kuu jooksul.

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 sisu ja muu teave

Mida Kolbam sisaldab

- Toimeaine on koolhape.
Kolbam 50 mg: üks kapsel sisaldab 50 mg koolhapet.
Kolbam 250 mg: üks kapsel sisaldab 250 mg koolhapet.
- Teised koostisosad on:

Kapsli sisu

- Mikro kristalliline tselluloos ränidioksiidiga
- Magneesiumstearaat

Kapsli kest

- Želatiin
- Titaandioksiid (E171)

KOLBAM 50 mg kapslid sisaldavad lisaks veel punast raudoksiidi (E172).

Trükitint

- Šellak (E904)
- Propüleenglükool (E1520)
- Kontsentreeritud ammoniaagilahus (E527)
- Kaaliumhüdroksoid (E525)
- Must raudoksiid (E172)

Kuidas Kolbam välja näeb ja pakendi sisu

Ravimit Kolbam turustatakse kõvakapslitena. Kapslid sisaldavad valget pulbrit. 50 mg kapslid on oranžid ja nende pinnale on musta tindiga trükitud märgistus "ASK001" ja "50mg". 250 mg kapslid on valged ja nende pinnale on musta tindiga trükitud märgistus "ASK002" ja "250mg".

Pakendis on 90 kapslit.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Prantsusmaa

Infoleht on viimati uuendatud {PP. kuu AAAA}.

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada selle ravimi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab iga aastal läbi ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja vajaduse korral ajakohastatakse seda infolehte.

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.