

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Orphacol 50 mg kõvakapslid
Orphacol 250 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Orphacol 50 mg kapslid
Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg koolhapet.

Orphacol 250 mg kapslid
Üks kõvakapsel sisaldab 250 mg koolhapet.

Teadaolevat toimet omav abiaine
Laktoosmonohüdraat (145,79 mg 50 mg kapsli kohta ja 66,98 mg 250 mg kapsli kohta).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Orphacol 50 mg kapslid
Piklik, läbipaistmatu, sinine ja valge kapsel.

Orphacol 250 mg kapslid
Piklik, läbipaistmatu, roheline ja valge kapsel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Orphacol on näidustatud 3β -hüdroksü- Δ^5 - C_{27} -steroidi oksidoreduktaasi või Δ^4 -3-oksüsteroid- 5β -reduktaasi puudulikkusest tingitud sapphapete sünteesi kaasasündinud häirete raviks imikutele, lastele ja noorukitele vanuses 1 kuu kuni 18 aastat ning täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima kogenud gastroenteroloog/hepatoloog, lastel pediaater-gastroenteroloog/hepatoloog.

Kui koolhappe monoteeraapia kasutamisel ravivastus püsivalt puudub, tuleb kaaluda teiste ravivõimaluste kasutamist (vt lõik 4.4). Patsientidel tuleb ravivastust hinnata järgmiselt: esimese aasta jooksul iga 3 kuu tagant, järgmise 3 aasta jooksul iga 6 kuu tagant ja seejärel kord aastas (vt allpool).

Annustamine

Annus tuleb eriarstiabi osutavas üksuses igale patsiendile vastavalt veres ja/või uriinis kromatograafiliselt määratud sapphapete profiilile eraldi kohandada.

3 β -hüdroksü- Δ^5 -C₂₇-steroidi oksidoreduktaasi puudulikkus

Imikute, laste, noorukite ja täiskasvanute ööpäevane annus on 5...15 mg/kg. Minimaalne annus on kõikides vanuserühmades 50 mg ja annust kohandatakse 50 mg kaupa. Täiskasvanutel ei tohi ööpäevane annus ületada 500 mg.

Δ^4 -3-oksüsteroid-5 β -reduktaasi puudulikkus

Imikute, laste, noorukite ja täiskasvanute ööpäevane annus on 5...15 mg/kg. Minimaalne annus on kõikides vanuserühmades 50 mg ja annust kohandatakse 50 mg kaupa. Täiskasvanutel ei tohi ööpäevane annus ületada 500 mg.

Kui ööpäevane annus koosneb mitmest kapslist, võib annuse jaotada mitmeks osaks, et imiteerida koolhappe pidevat tekkimist organismis ja vähendada korraga võetavate kapslite arvu.

Ravi alustamisel ja annuse kohandamisel tuleb (esimese raviaasta jooksul iga 3 kuu tagant või sagedamini ja teise aasta jooksul iga 6 kuu tagant) seerumi ja/või uriini sapphapete kontsentratsiooni hoolikalt jälgida, kasutades sobivat analüütilist meetodit. Määrata tuleb 3 β -hüdroksü- Δ^5 -C₂₇-steroidi oksidoreduktaasi puudulikkuse (3 β , 7 α -dihüdroksü- ja 3 β , 7 α , 12 α -trihüdroksü-5-koleenhapete) või Δ^4 -3-oksüsteroid-5 β -reduktaasi puudulikkuse (3-okso-7 α -hüdroksü- ja 3-okso-7 α , 12 α -dihüdroksü-4-koleenhapete) korral sünteesitavate sapphappe ebanormaalsete metaboliitide kontsentratsioonid. Iga analüüsi käigus tuleb annuse kohandamise vajadus uuesti läbi vaadata. 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 Orphacoliga samamoodi tähelepanelikult jälgida. Annus tuleb kohandada eespool kirjeldatud viisil.

Jälgida tuleb ka maksanäitajaid, soovitatavalt sagedamini kui seerumi ja/või uriini sapphapete kontsentratsiooni. Seerumi gammaglutamüüli transferaasi (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 erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

Eakatel patsientidel kasutamise kogemus puudub. Koolhappe annust tuleb kohandada individuaalselt.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel kasutamise andmed puuduvad. Koolhappe annust tuleb kohandada individuaalselt.

Maksakahjustus

3 β -hüdroksü- Δ^5 -C₂₇-steroidi oksidoreduktaasi või Δ^4 -3-oksüsteroid-5 β -reduktaasi puudulikkusest tingitud kerge kuni raske maksakahjustusega patsientidel kasutamise kohta on andmeid vähe. Eeldatakse, et diagnoosimise ajal esineb patsiendil osaline maksakahjustus, mis koolhappe manustamise korral paraneb. Koolhappe annust tuleb kohandada individuaalselt.

Puudub kasutamise kogemus patsientidel, kelle maksakahjustuse põhjus on muu kui 3 β -hüdroksü- Δ^5 -C₂₇-steroidi oksidoreduktaasi või Δ^4 -3-oksüsteroid-5 β -reduktaasi puudulikkus, ja annuseid soovitada ei saa. Maksakahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Perekondlik hüpertriglütserideemia

Perekondliku hüpertriglütserideemia esmakordse diagnoosiga patsientidel või haiguse esinemise korral perekonnas imendub koolhappe sooles tõenäoliselt halvasti. Perekondliku hüpertriglütserideemiaga patsientidel tuleb koolhappe annus kindlaks teha ja kohandada nii, nagu eespool kirjeldatud, kuid sel juhul võib olla vaja suuremat annust, mis ületab märkimisväärselt täiskasvanute maksimaalset annust 500 mg ööpäevas ning on ohutu.

Lapsed

Koolhapet on kasutatud vähemalt 1 kuu vanustel imikutel ning lastel ja noorukitel. Soovitatavad annused põhinevad koolhappe kasutamise kogemustel selles populatsioonis. 1 kuu kuni 2 aasta vanuste imikute ja väikelaste ning laste ja noorukite ööpäevane annus on 5...15 mg/kg ja annus tuleb kohandada igale patsiendile individuaalselt.

Manustamisviis

Orphacoli kapsleid tuleb võtta koos toiduga iga päev umbes samal kellaajal, hommikuti ja/või õhtuti. Toiduga manustamine võib suurendada koolhappe biosaadavust ja parandada taluvust. Ravimi regulaarne ja kindlatel kellaaegadel manustamine kergendab seda, et patsient või hooldaja järgib raviskeemi. 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. Lisainfo vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Fenobarbitaali ja primidooni samaaegne kasutamine koolhappega (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seoses koolhappe kasutamisega on teatatud raskest hepatotoksilisusest, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. Olemasoleva maksakahjustusega patsientide ravi koolhappega peab toimuma hoolika jälgimise all ja kõigil patsientidel tuleb ravi lõpetada, kui hepatotsellulaarne talitlushäire, mida hinnatakse protrombiini aja mõõtmisega, ei parane 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist koolhappega. Tuleb jälgida kaasneva nähuna esinevat sapphapete üldkontsentratsiooni vähenemist uriinis. Kui ilmnevad raske maksapuudulikkuse kindlad nähud, tuleb ravi lõpetada varem.

Perekondlik hüpertriglütserideemia

Perekondliku hüpertriglütserideemia esmakordse diagnoosiga patsientidel või haiguse esinemise korral perekonnas võib koolhappe sooles halvasti imenduda. Neil patsientidel tuleb koolhappe annus leida ja kohandada nii, nagu eespool kirjeldatud, kuid võib olla vaja suuremat annust, mis ületab märkimisväärselt 500 mg ööpäevast maksimaalset annust täiskasvanutel.

Abiained

Orphacoli kapslid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Fenobarbitaal ja primidoon, mis metaboliseerub osaliselt fenobarbitaaliks, on koolhappe antagonistid. 3β -hüdroksü- Δ^5 -C₂₇-steroidi oksidoreduktaasi või Δ^4 -3-oksüsteroid-5 β -reduktaasi puudulikkusega patsientidel, keda ravitakse koolhappega, on fenobarbitaali või primidooni kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kasutada tuleb teisi ravimeid.

Tsüklosporiin mõjutab nii koolhappe farmakokineetikat, pärssides sapphapete imendumist maksas ja hepatobiliaarset eritumist, kui ka farmakodünaamikat, pärssides kolesterooli 7 α -hüdroksülaasi. Tsüklosporiini koosmanustamist koolhappega tuleb vältida. Kui tsüklosporiini manustamist peetakse vajalikuks, tuleb jälgida sapphapete kontsentratsiooni seerumis ja uriinis ning koolhappe annust sellele vastavalt kohandada.

Sapphapete sekvestrandid (kolestüramiin, kolestipool, kolesevelaam) ja teatud antatsiidid (nt alumiiniumhüdroksiid) seovad sapphappeid ja põhjustavad nende väljutamist. Eeldatavasti vähendab nende ravimite manustamine koolhappe toimet. Sapphapete sekvestrantide või antatsiidide annuse ja koolhappe annuse manustamise vahele peab jääma 5 tundi, sõltumata sellest, mis ravimit manustatakse esimesena.

Ursodeoksükoolhappe inhibeerib konkureerivalt teiste sapphapete, sealhulgas koolhappe imendumist ja asendab need enterohepaatilises ringluses, vähendades suukaudse koolhappe sapphapete sünteesi negatiivse tagasiside pärssimise efektiivsust. Kui ursodeoksükoolhappe ja koolhappe kombinatsioon on määratud üksikannustena, tuleb mõlemat ravimit manustada eraldi: üks ravim tuleb manustada hommikul ja teine õhtul, sõltumata sellest, missugust ravimit manustatakse esimesena. Kui ursodeoksükoolhappe ja koolhappe kombinatsioon on määratud koolhappe ja/või ursodeoksükoolhappe jagatud annustena, mida tuleb manustada ööpäeva jooksul, tuleb nende ravimite manustamiskordade vahele jätta mitu tundi.

Toidu toimet koolhappe biosaadavusele ei ole uuritud. Esineb teoreetiline võimalus, et koos toiduga manustamine võib suurendada koolhappe biosaadavust ja parandada taluvust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised ja nende partnerid ei pea koolhappe manustamise ajal kasutama rasestumisvastaseid vahendeid. Fertiilses eas naised peavad rasedustesti tegema niipea, kui tekib raseduse kahtlus.

Rasedus

Koolhappe kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal (vähem kui 20 raseda andmed). Ravi ajal rasestunudel ei täheldatud koolhapest tingitud kõrvaltoimeid ning vastsündinud olid normaalse arenguga ja terved. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

On äärmiselt oluline, et rasedad jätkaksid raseduse ajal ravi. Ettevaatuse mõttes tuleb rasedaid ja loodet tähelepanelikult jälgida.

Imetamine

Koolhappe ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima, kuid kasutades Orphacoli terapeutilistes annustes, ei ole oodata toimet rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele. Orphacoli võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Koolhappe ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Haiguste harulduse tõttu on andmeid kõige raskemate ja/või kõige sagedamini esinevate kõrvaltoimete kohta piiratud hulgal. Üleannustamisega on seostatud kõhulahtisust, transaminaaside aktiivsuse suurenemist ja kihelust, mis möödusid pärast annuse vähendamist. Väga väikesel arvul patsientidest on teatatud sapikivide tekkest pikaajalise raviga seoses.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Alljärgnevas tabelis on kirjanduse põhjal loetletud kõrvaltoimed, mis ravi korral koolhappega on kaasnud. Nimetatud kõrvalnähtude esinemissagedus on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine Sapikivid
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Kihelus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ravi ajal Orphacoli on täheldatud kiheluse ja/või kõhulahtisuse esinemist. Need reaktsioonid taandusid pärast annuse vähendamist ja viitavad üleannustamisele. Patsientidel, kellel esineb kihelus ja/või püsiv kõhulahtisus, tuleb uurida võimalikku üleannustamist, määrates seerumi ja/või uriini sapphapete kontsentratsiooni (vt lõik 4.9).

Pärast pikaajalist ravi on registreeritud sapikivide esinemist.

Lapsed

Esitatud ohutusandmed pärinevad peamiselt lastelt. Olemasolevad kirjandusandmed ei ole piisavad, et teha kindlaks koolhappe ohutuse erinevust laste vanuserühmades või laste ja täiskasvanute vahel.

Teised erirühmad

Orphacoli kasutamise kohta patsientide erirühmades vt lõik 4.2.

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

Teatatud on sümptomaatilise üleannustamise episoodidest, sealhulgas juhuslikust üleannustamise juhtumist. Kliinilistest nähtudest täheldati vaid kihelust ja kõhulahtisust. Laborianalüüsid näitasid seerumi gammaglutamültransferaasi (GGT) ja transaminaaside aktiivsuse suurenemist ja seerumi sapphapete

kontsentratsiooni suurenemist. Annuse vähendamise korral kliinilised nähud taandusid ja laborinäitajad normaliseerusid.

Juhusliku üleannustamise korral tuleb ravi pärast kliiniliste sümptomite ja/või bioloogiliste kõrvalekallete normaliseerumist soovitatava annusega jätkata.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: sapiteede ja maksa ravi, sapphapped ja nende derivaadid, ATC-kood: A05AA03

Koolhape on inimese peamine esmane sapphape. 3β -hüdroksü- Δ^5 -C₂₇-steroidi oksidoreduktaasi või Δ^4 -3-oksüsteroid- 5β -reduktaasi kaasasündinud puudulikkusega patsientidel on esmaste sapphapete biosünteesi aktiivsus väike või puudub. Mõlemad kaasasündinud haigused on väga haruldased: Euroopas on esinemissagedus 10 miljoni elaniku kohta ligikaudu 3...5 patsienti, kellel on 3β -hüdroksü- Δ^5 -C₂₇-steroidi oksidoreduktaasi puudulikkus, ja Δ^4 -3-oksüsteroid- 5β -reduktaasi puudulikkuse esinemissagedus on hinnanguliselt kümme korda väiksem. Ravimata jätmise korral muutub sapphapete mittefüsioloogiliste kolestaatiliste ja hepatotoksiliste metaboliitide kontsentratsioon maksas, seerumis ja uriinis valdavaks. Ravi põhineb sapphapest sõltuva sapivoolu komponendi taastamisel, mis võimaldab sapierituse taasteket ja toksiliste metaboliitide eritamist sapi toimet; sapphapete toksiliste metaboliitide teke pärssimisel negatiivse tagasiside kaudu kolesterooli 7α -hüdroksülaasile, mis on sapphapete sünteesi kiirust piirav ensüüm; patsientide toitumuse parandamisel, korrigeerides rasvade ja rasvlahustuvate vitamiinide vähest imendumist sooles.

Kirjanduses avaldatud kliinilised andmed põhinevad väikestel patsiendikohortidel ja üksikutel haigusjuhtudel; patsientide koguarv on väike, sest haigused on haruldased. Haiguste haruldus ei võimaldanud teha ka kontrolliga kliinilisi uuringuid. Kokku on kirjanduses avaldatud ligikaudu 60 3β -hüdroksü- Δ^5 -C₂₇-steroidi oksidoreduktaasi puudulikkusega patsiendi koolhappe ravitulemused. Detailsed pikaajalised andmed koolhappe monoterapija kohta on olemas 15 patsiendi kohta, keda jälgiti kuni 12,9 aastat. Kirjanduses on koolhappe kasutamise tulemused avaldatud 7 Δ^4 -3-oksüsteroid- 5β -reduktaasi puudulikkusega patsiendi kohta, keda on jälgitud kuni 14 aastat. Detailsed keskpikad kuni pikaajalised andmed on olemas neist 5 patsiendi kohta, kellest 1 patsiendile oli määratud koolhappe monoterapija. On näidatud, et suukaudne koolhappe ravi lükkab edasi või ennetab vajadust maksasiirdamise järele, normaliseerib laborinäitajad, parandab maksa histoloogilisi kahjustusi ja parandab oluliselt kõiki patsiendi sümptomeid. Uriini mass-spektromeetiline analüüs koolhappega ravi ajal näitas koolhappe olemasolu ja sapphapete toksiliste metaboliitide märkimisväärset vähenemist või isegi täielikku kadumist. See viitab sapphapete sünteesi efektiivse tagasiside ja metaboolse tasakaalu taastumisele. Lisaks sellele oli vere koolhappe kontsentratsioon normaalne ja rasvlahustuvate vitamiinide normaalne kontsentratsioonivahemik taastunud.

Lapsed

Kirjanduses avaldatud kliinilised andmed pärinevad patsiendipopulatsioonist, kellel esineb 3β -hüdroksü- Δ^5 -C₂₇-steroidi oksidoreduktaasi või Δ^4 -3-oksüsteroid- 5β -reduktaasi kaasasündinud puudulikkus ja mis peamiselt hõlmab vähemalt 1-kuuseid imikuid ning lapsi ja noorukeid. Haigusjuhtude koguarv on siiski väike.

Ravimpreparaat on saanud müügiloo 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

Koolhape – esmane sapphape – imendub osaliselt ileumis. Ülejäänud osa muundavad soolebakterid 7 α -hüdrosürühma redutseerimise teel desoksükoolhappeks (3 α , 12 α -dihüdrosü-5- β -kolaan-24-karboksüülhape). Desoksükoolhape on teisene sapphape. Üle 90% esmastest ja teisestest sapphapetest reabsorbeeritakse ileumis spetsiifiliste aktiivsete transporterite abil ja viiakse portaalveeni kaudu tagasi maksa; ülejäänud osa väljutatakse roojaga. Väike osa sapphapetest väljutatakse uriiniga.

Farmakokineetiliste uuringute andmeid Orphacoli kohta ei ole.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Uuringuid ei ole aga tehtud sama üksikasjalikult kui ravimitega, sest koolhape on loomade ja inimeste füsioloogias tekkiv aine.

Koolhappe intravenoosne LD₅₀ hiirtel on 350 mg/kg kehakaalu kohta. Parenteraalne manustamine võib põhjustada hemolüüsi ja südameseiskumist. Suukaudsel manustamisel on sapphapetel ja nende sooladel üldjuhul vaid väike toksiline toime. Suukaudne LD₅₀ hiirtel on 1520 mg/kg. Kroonilise toksilisuse uuringutes on koolhappe kõrvaltoimetena sageli registreeritud kehakaalu vähenemist, kõhulahtisust ja maksakahjustust koos transaminaaside aktiivsuse suurenemisega. Korduvtoksilisuse uuringutes, kus koolhapet manustati koos kolesterooliga, täheldati maksa suurenemist ja sapikivide teket.

Genotoksilisuse *in vitro* katsed ei näidanud koolhappe olulist mutageenset aktiivsust. Loomkatsed näitasid, et koolhape ei põhjustanud teratogeenset toimet ega lootetoksilisust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

Laktoosmonohüdraat,
kolloidne veevaba ränidioksiid,
magneesiumstearaat.

Orphacol 50 mg kapsli kate:

želatiin (veise päritolu),
titaandioksiid (E171),
karmiinsinine (E132).

Orphacol 250 mg kapsli kate:

želatiin (veise päritolu),
titaandioksiid (E171),
karmiinsinine (E132),
kollane raudoksiid (E172).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC alumiiniumblister, mis sisaldab 10 kapslit.

Pakendi suurused: 30, 60, 120.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamine lastel

Vt ka lõik 4.2. Imikutele ja lastele, kes ei saa kapsleid neelata, võib kapslid avada ja sisu lisada imiku piimasegule või imikutele kohandatud õuna-/apelsini- või õuna-/aprikoosimahlale. Manustamiseks võivad sobida ka teised toidud, nagu puuviljakompott või jogurt, kuid sobivuse ja maitse kohta puuduvad andmed.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Orphacol 50 mg kapsel
EU/1/13/870/001
EU/1/13/870/002
EU/1/13/870/003

Orphacol 250 mg kapsel
EU/1/13/870/004
EU/1/13/870/005
EU/1/13/870/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12. september 2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. aprill 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <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

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
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**

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.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Kooskõlas liikmesriikide pädevate asutustega korraldab müügiloa hoidja enne ravimi turule lubamist arstidele koolituse, mille eesmärgiks on tutvustada 3β -hüdroksü- Δ^5 -C₂₇-steroidi oksidoreduktaasi või Δ^4 -3-oksüsteroid-5 β -reduktaasi puudulikkusest tingitud sapphapete sünteesi kaasasündinud häirete õige diagnoosimise ja ravi kohta käivaid õppematerjale ja anda teavet raviga kaasnevate tõenäoliste ja võimalike riskide kohta.

Arstide koolitusprogramm peab sisaldama järgmisi võtmelemente:

- supratherapeutilise annuse väljakirjutamine (MedDRA termin: ravimi toksilisus);
- sapikivide risk.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

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

Kirjeldus	Tähtaeg
THERAVIA kohustub patsientide järelevalve andmebaasi alusel jälgima ravimi ohutust ja efektiivsust Orphacoliga ravitud patsientidel, järgides uuringukava, mille inimravimite komitee on heaks kiitnud ja mis on dokumenteeritud Orphacoli riskijuhtimise kavas. Järelevalveprogrammi eesmärk on jälgida andmeid, mida kogutakse Orphacoli efektiivsuse ja ohutuse kohta 3β-hüdroksü-Δ⁵-C₂₇-steroidi oksidoreduktaasi või Δ⁴-3-oksüsteroid-5β-reduktaasi puudulikkusest tingitud sapphapete sünteesi kaasasündinud häiretega imikutelt, lastelt, noorukitelt ja täiskasvanutelt, keda ravitakse Orphacoliga. Patsientide järelevalve andmebaasi uuendamise aruandeid analüüsitakse ja esitatakse inimravimite komiteele samaaegselt perioodilise ohutusaruandega (ohutuse andmed) ja iga-aastase kordusekspertiisiga (efektiivsuse ja ohutuse andmed). Andmebaasi uuenemise ja tulemuste põhjal tehakse iga-aastane Orphacoli kasulikkuse ja riski kordusekspertiis.	– perioodiline ohutusaruanne – iga-aastane kordusekspertiis

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Orphacol 50 mg kõvakapslid
Orphacol 250 mg kõvakapslid
koolhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg koolhapet.
Üks kõvakapsel sisaldab 250 mg koolhapet.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt lisateavet pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kõvakapslit
60 kõvakapslit
120 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

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 25°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/13/870/001 [30 kõvakapslit]
EU/1/13/870/002 [60 kõvakapslit]
EU/1/13/870/003 [120 kõvakapslit]
EU/1/13/870/004 [30 kõvakapslit]
EU/1/13/870/005 [60 kõvakapslit]
EU/1/13/870/006 [120 kõvakapslit]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}

SN {number}
NN {number}

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Orphacol 50 mg kapslid
Orphacol 250 mg kapslid
koolhape

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

THERAVIA

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Orphacol 50 mg kõvakapslid Orphacol 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 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 Orphacol ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Orphacoli võtmist
3. Kuidas Orphacoli võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Orphacoli säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Orphacol ja milleks seda kasutatakse

Orphacol sisaldab koolhapet – sapphapet, mis normaalsetes tingimustes tekib maksas. Sapphappe tekkimise häired põhjustavad teatud tervisehäireid ja Orphacoli kasutatakse nende raviks imikutel alates 1 kuu vanusest kuni 2 aasta vanustel väikelastel, samuti lastel, noorukitel ja täiskasvanutel. Orphacolis sisalduv koolhape asendab sapphappeid, mis sapphapete tekkimise häire tõttu puuduvad.

2. Mida on vaja teada enne Orphacoli võtmist

Orphacoli ei tohi võtta

- kui olete koolhappe või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te võtate fenobarbitaali või primidooni (teatud epilepsiaravimid).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Ravi ajal teeb arst teile eri aegadel mitmesuguseid vere- ja uriinianalüüse, et näha, kuidas teie organism ravimit talub ja otsustada, kui suurt annust te vajate. Kui kasvate kiiresti, olete haige (nt kui teil on probleeme maksaga) või kui olete rase, tuleb analüüse teha sagedamini.

Muud ravimid ja Orphacol

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Mõned ravimid, mida kasutatakse kolesterooli kontsentratsiooni vähendamiseks, nn sapphappeid siduvad ained (kolestüramiin, kolestipool, kolesevelaam), ja alumiiniumi sisaldavad kõrvetiste ravimid võivad vähendada Orphacoli toimet. Kui te võtate neid ravimeid, võtke Orphacoli vähemalt 5 tundi enne või

5 tundi pärast nende ravimite võtmist. Tsüklosporiin (immuunsüsteemi pärssiv ravim) võib samuti Orphacoli toimet muuta. Teatage oma arstile, kui te tsüklosporiini võtate.

Kui mõlemat ravimit võetakse samaaegselt, võib ursodeoksükoolhappe vähendada Orphacoli toimet. Kui teile määratakse samaaegselt ursodeoksükoolhappe ja Orphacoli üksikannused, võtke üks ravim hommikul ja teine ravim õhtul. Kui teile määratakse ursodeoksükoolhappe ja/või Orphacoli jagatud annused, pidage õige manustamisjärjestuse osas nõu oma arsti või apteekriga, kuna nende ravimite manustamiskordade vahele peab jääma mitu tundi.

Rasedus ja imetamine

Kui te kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga. Tehke rasedustest niipea, kui kahtlustate rasedust. On väga oluline, et te jätkaksite Orphacoli võtmist raseduse ajal.

Kui rasestute Orphacoli võtmise ajal, otsustab teie arst, milline ravi ja kui suur annus on teile sobivaim. Ettevaatusabinõuna peab teid ja loodet raseduse ajal hoolikalt jälgima.

Orphacoli võib kasutada rinnaga toitmise ajal. Teatage oma arstile enne Orphacoli võtmist, kui te soovite last rinnaga toitma hakata või toidate last rinnaga.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Eeldatavasti ei mõjuta Orphacol autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Orphacol sisaldab laktoosi

Orphacol sisaldab teatud suhkrut (laktoosmonohüdraati). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Orphacoli võtta

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

Tavaline algannus imikutel, lastel, noorukitel ja täiskasvanutel on 5...15 mg kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas.

Enne ravi otsustab arst teie laborianalüüside põhjal, mis on teile õige annus. Hiljem kohandab arst annust vastavalt teie organismi ravivastusele.

Orphacoli kapsleid võetakse suu kaudu koos toiduga ligikaudu samal kellaajal iga päev, hommikuti ja/või õhtuti. Orphacoli võtmine kindlal kellaajal koos toiduga aitab teil ravimi võtmist meeles pidada ja teie organismil seda paremini omastada. Kapslid tuleb neelata tervelt koos veega. Kapsleid ei tohi närida.

Kui teie arst on määranud annuse, mis koosneb mitmest kapslist päevas, võite te koos arstiga otsustada, kuidas seda päeva jooksul võtta. Te võite näiteks võtta ühe kapsli hommikul ja teise õhtul. Sellisel juhul peate te võtma korraga vähem kapsleid. See ei pruugi aga olla võimalik, kui teile on samaaegselt kasutamiseks määratud ursodeoksükoolhapet sisaldav mõni muu ravim. Sellisel juhul pidage ursodeoksükoolhappe ja Orphacoli õige manustamisjärjestuse osas nõu oma arsti või apteekriga, kuna nende ravimite manustamiskordade vahele peab jääma mitu tundi (vt lõik 2).

Kasutamine lastel

Imikutele ja lastele, kes ei saa kapsleid neelata, võib kapslid avada ja sisu lisada imiku piimasegule või imikutele kohandatud õuna-/apelsini- või õuna-/aprikoosimahlale.

Kui te võtate Orphacoli rohkem, kui ette nähtud

Kui olete võtnud Orphacoli rohkem kui ette nähtud, pöörduge nii kiiresti kui võimalik arsti poole. Arst hindab teie laborianalüüside tulemusi ja ütleb teile, millal te võite jätkata ravi tavapärase annusega.

Kui te unustate Orphacoli võtta

Võtke oma järgmine annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Orphacoli võtmise

Kui te lõpetate Orphacoli võtmise, on oht, et tekib püsiv maksakahjustus. Ärge lõpetage Orphacoli võtmist, v.a juhul, kui teie arst seda soovitab.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Mitmel patsiendil on tekkinud kihelus ja/või kõhulahtisus, kuid ei ole teada, kui suure tõenäosusega seda esineb (olemasolevate andmete alusel ei saa esinemissagedust hinnata). Kui kihelus ja/või kõhulahtisus kestavad kauem kui kolm päeva, pöörduge arsti poole.

Mitmel patsiendil on ravi ajal Orphacoliga teatatud maksaensüümide (transaminaasid seerumis) sisalduse suurenemisest (olemasolevate andmete alusel ei saa esinemissagedust hinnata). Sellisel juhul otsustab teie arst, mida teha.

Pärast Orphacoli pikaajalist kasutamist on teatatud sapikivide tekkest.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. 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 Orphacoli säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

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 Orphacol sisaldab

- Toimeaine on koolhape.
Orphacol 50 mg: üks kõvakapsel sisaldab 50 mg koolhapet.
Orphacol 250 mg: üks kõvakapsel sisaldab 250 mg koolhapet.
- Teised koostisosad on:
Kapslite sisu: laktoosmonohüdraat (rohkem teavet vt lõik 2 „Orphacol sisaldab laktoosi“), kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat.
Kapslite kate:
Orphacol 50 mg: želatiin, titaandioksiid (E171), karbiinsinine (E132);
Orphacol 250 mg: želatiin, titaandioksiid (E171), karbiinsinine (E132), kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Orphacol välja näeb ja pakendi sisu

Orphacol on saadaval piklike kõvakapslitena (kapslitena). 50 mg koolhapet sisaldavad kapslid on sinised ja valged ning 250 mg koolhapet sisaldavad kapslid on rohelised ja valged. Kapslid on blistrites, mis sisaldavad 10 kapslit.

Müügil on pakendid, mis sisaldavad 30, 60 ja 120 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Prantsusmaa

Tootja

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

THERAVIA
Tél/Tel: +32 (0)2 808 2973
question@theravia.com

Lietuva

Immedica Pharma AB
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@immedica.com

България

THERAVIA
Тел.: +33 (0)1 72 69 01 86
question@theravia.com

Luxembourg/Luxemburg

THERAVIA
Tél/Tel: +352 278 62 329
question@theravia.com

Česká republika

THERAVIA
Tel.: +33 (0)1 72 69 01 86
question@theravia.com

Magyarország

Medis Hungary Kft
Tel: +36 (2) 380 1028
info@medis.hu

Danmark

Immedica Pharma AB
Tlf: +46 (0)8 533 39 500
info@immedica.com

Deutschland

THERAVIA
Tel: 08001090001
question@theravia.com

Eesti

Immedica Pharma AB
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@immedica.com

Ελλάδα

THERAVIA
Τηλ: +33 (0)1 72 69 01 86
question@theravia.com

España

THERAVIA
Tel: + (34) 914 146 613
question@theravia.com

France

THERAVIA
Tél: +33 (0)1 72 69 01 86
question@theravia.com

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (1) 230 3446
info@medisadria.hr

Ireland

THERAVIA
Tel : +353-(0)1-903 8043
question@theravia.com

Ísland

Immedica Pharma AB
Sími: + 46 (0)8 533 39 500
info@immedica.com

Italia

THERAVIA
Tel : 800 959 161
question@theravia.com

Nederland

THERAVIA
Tel : +31 (0)20 208 2161
question@theravia.com

Norge

Immedica Pharma AB
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@immedica.com

Polska

THERAVIA
Tel.: +33 (0)1 72 69 01 86
question@theravia.com

Portugal

THERAVIA
Tel: 800210571
question@theravia.com

România

THERAVIA
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86
question@theravia.com

Slovenija

Medis d.o.o.
Tel: +386 (1) 589 6900
info@medis.si

Slovenská republika

THERAVIA
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86
question@theravia.com

Suomi/Finland

Immedica Pharma AB
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@immedica.com

Κύπρος

THERAVIA

Τηλ: +33 (0)1 72 69 01 86

question@theravia.com

Sverige

Immedica Pharma AB

Tel: +46 (0)8 533 39 500

info@immedica.com

Latvija

Immedica Pharma AB

Tel: +46 (0)8 533 39 500

info@immedica.com

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel.

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

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel 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.