**I LISA**

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

PROCYSBI 25 mg gastroresistentsed kõvakapslid

PROCYSBI 75 mg gastroresistentsed kõvakapslid

**2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

PROCYSBI 25 mg kõvakapsel

Üks kõvakapsel sisaldab 25 mg tsüsteamiini (merkaptamiinbitartraadina).

PROCYSBI 75 mg kõvakapsel

Üks kõvakapsel sisaldab 75 mg tsüsteamiini (merkaptamiinbitartraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

**3. RAVIMVORM**

Gastroresistentne kõvakapsel.

PROCYSBI 25 mg kõvakapsel

Helesinised kõvakapslid suurusega 3, millele on valge tindiga trükitud „25 mg”, ja helesinine kapslikaas, millele on valge tindiga trükitud „PRO“.

PROCYSBI 75 mg kõvakapsel

Helesinised kõvakapslid suurusega 0, millele on valge tindiga trükitud „75 mg”, ja tumesinine kapslikaas, millele on valge tindiga trükitud „PRO“.

**4. KLIINILISED ANDMED**

**4.1 Näidustused**

PROCYSBI on näidustatud tõendatud nefropaatilise tsüstinoosi raviks. Tsüsteamiin vähendab nefropaatilise tsüstinoosiga patsientidel tsüstiini kogunemist mõnedes rakkudes (nt leukotsüütides, lihas- ja maksarakkudes) ning ravi alustamisel haiguse varases staadiumis aeglustab neerupuudulikkuse väljakujunemist.

**4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi PROCYSBIga tuleb alustada tsüstinoosi ravikogemusega arsti järelevalve all.

Ravi tsüsteamiiniga tuleb alustada võimalikult kiiresti pärast diagnoosi kinnitamist (nt leukotsüütides tsüstiinisisalduse suurenemine), et saada ravist maksimaalset kasu.

Annustamine

Tsüstiini kontsentratsiooni leukotsüütides võib määrata erinevate meetoditega, nt spetsiifiliste leukotsüütide uurimisega (nt granulotsüütide analüüs) või erinevate leukotsüütide analüüsimisega, kus igale analüüsile määratakse erinevad sihtväärtused. Tsüstinoosipatsientidel diagnoosi kinnitumisel ja neile PROCYSBI annuse määramisel peavad tervishoiutöötajad lähtuma individuaalsete uuringulaborite esitatud uuringuspetsiifilistest ravieesmärkidest. Näiteks ravieesmärk on hoida tsüstiinisisaldus leukotsüütides 30 minutit pärast manustamist < 1 nmol hemitsüstiini mg valgu kohta (määratuna erinevate leukotsüütide analüüsimisega). Patsientidel, kes kasutavad PROCYSBI stabiilset annust ja kellel ei ole ligipääsu laboratooriumile, kus saaks määrata leukotsüütide tsüstiinisisaldust, on ravi eesmärk hoida vereplasma tsüsteamiinisisaldus 30 minutit pärast manustamist > 0,1 mg/l.

Määramise ajastamine: PROCYSBIt tuleb manustada iga 12 tunni järel. Tsüstiinisisalduse määramine leukotsüütides ja/või tsüsteamiinisisalduse määramine vereplasmas tuleb teha 12,5 tundi pärast eelmise päeva õhtuse annuse manustamist ning seega 30 minutit pärast hommikuse annuse manustamist.

*Patsientide üleviimine toimeainet kiiresti vabastavatelt tsüsteamiinbitartraadi kapslitelt*

Tsüstinoosiga patsiendid, kes saavad raviks toimeainet kiiresti vabastavat tsüsteamiinbitartraati, võib üle viia PROCYSBI ööpäevasele koguannusele, mis võrdub nende varasema toimeainet kiiresti vabastava tsüsteamiinbitartraadi ööpäevase koguannusega. Ööpäevane annus tuleb pooleks jagada ja manustada iga 12 tunni järel. Tsüsteamiini maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 1,95 g/m2 ööpäevas. Annuseid üle 1,95 g/m2 ööpäevas, ei ole soovitatav kasutada (vt lõik 4.4).

Patsientidel, kes viiakse toimeainet kiiresti vabastavalt tsüsteamiinbitartraadilt üle ravile PROCYSBIga, tuleb määrata leukotsüütide tsüstiinisisaldus 2 nädala pärast ja edasi iga 3 kuu tagant, et hinnata, kas annus on optimaalne, nagu kirjeldatud eespool.

*Esmakordselt diagnoositud täiskasvanud patsiendid*

Esmakordselt diagnoositud täiskasvanud patsientidel alustatakse ravi 1/6 kuni 1/4 PROCYSBI eesmärksäilitusannusega. Eesmärksäilitusannus on 1,3 g/m2 ööpäevas, mis manustatakse kahe üksikannusena iga 12 tunni järel. Annust tuleb suurendada juhul, kui patsiendi taluvus ravimi suhtes on adekvaatne ja tsüstiinisisaldus leukotsüütides on > 1 nmol hemitsüstiini/mg valgu kohta (määratuna erinevate leukotsüütide analüüsimisega). Tsüsteamiini maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 1,95 g/m2 ööpäevas. Annuseid üle 1,95 g/m2 ööpäevas ei ole soovitatav kasutada (vt lõik 4.4).

Ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud sihtväärtuste määramiseks kasutati erinevate leukotsüütide analüüsi. Tuleb ära märkida, et tsüstiinisisalduse vähenemise ravieesmärgid on uuringuspetsiifilised ja erinevatel analüüsidel on erinevaid ravieesmärgid. Seetõttu peavad tervishoiutöötajad lähtuma individuaalsete uuringulaborite esitatud uuringuspetsiifilistest ravieesmärkidest.

*Esmakordselt diagnoositud lapsed*

Eesmärksäilitusannust 1,3 g/m2 ööpäevas võib kohandada vastavalt allolevale tabelile, milles lisaks kehapinnale arvestatakse ka kehakaalu.

| **Kehakaal kilogrammides** | **Soovitatav annus milligrammides**  **iga 12 tunni järel\*** |
| --- | --- |
| 0...5 | 200 |
| 5...10 | 300 |
| 11...15 | 400 |
| 16...20 | 500 |
| 21...25 | 600 |
| 26...30 | 700 |
| 31...40 | 800 |
| 41...50 | 900 |
| > 50 | 1000 |

\* Tsüstiini sihtkontsentratsiooni saavutamiseks leukotsüütides võib vaja minna suuremat annust.

Annuseid üle 1,95 g/m2 ööpäevas ei ole soovitatav kasutada.

*Patsientide eripopulatsioonid*

*Ravi halvasti taluvad patsiendid*

Ka halvema taluvusega patsiendid saavad ravist olulist kasu, kui leukotsüütide tsüstiinisisaldus on alla 2 nmol hemitsüstiini/mg valgu kohta (määratuna erinevate leukotsüütide analüüsimisega). Tsüsteamiiniannust võib selle taseme saavutamiseks suurendada maksimaalselt väärtuseni 1,95 g/m2 ööpäevas. Toimeainet kiiresti vabastava tsüsteamiinbitartraadi annust 1,95 g/m2 ööpäevas on seostatud talumatusest tuleneva suurema ravi katkestamise määraga ning kõrvaltoimete suurema esinemissagedusega. Kui tsüsteamiini talutakse esialgu seedetraktiga seotud sümptomite või mööduva iseloomuga nahalöövete tõttu halvasti, siis tuleb ravi ajutiselt katkestada ning seejärel taasalustada väiksema annusega, mida suurendatakse järk-järgult sobiva annuseni (vt lõik 4.4).

*Dialüüsitavad või transplantatsioonijärgsed patsiendid*

Kogemused on näidanud, et mõned tsüsteamiini vormid on dialüüsitavatele patsientidele raskemini talutavad (s.t need põhjustavad rohkem kõrvaltoimeid). Nendel patsientidel on soovitatav pidevalt kontrollida leukotsüütide tsüstiinisisaldust.

*Neerukahjustusega patsiendid*

Annuse kohandamine ei ole enamasti vajalik, aga vajalik on leukotsüütide tsüstiinisisalduse jälgimine.

*Maksakahjustusega patsiendid*

Annuse kohandamine ei ole enamasti vajalik, aga vajalik on leukotsüütide tsüstiinisisalduse jälgimine.

Manustamisviis

Ravimi manustamiseks võib kapslid tervelt alla neelata, kapslite sisu (happeresistentsed kuulikesed) toidule raputada või manustada nasograstraalsondiga.

Kapsleid ega kapsli sisu ei tohi purustada ega närida.

*Vahelejäänud annused*

Vahelejäänud annus tuleb võtta niipea kui võimalik. Kui järgmise ettenähtud annuse võtmiseni on alla 4 tunni, siis jätke vahelejäänud annus võtmata ning jätkake tavapärase annustamisskeemiga. Ärge võtke kahekordset annust.

*Manustamine koos toiduga*

Tsüsteamiinbitartraati võib manustada koos hapu puuviljamahla või veega.

Tsüsteamiinbitartraati ei tohi manustada koos rasva- või valgurikka toiduga või koos külmutatud toiduga, nt jäätisega. Patsiendid peaksid järjekindlalt hoiduma söömisest ja piimatoodete tarbimisest vähemalt 1 tund enne ja pärast PROCYSBI manustamist. Kui nimetatud ajavahemikul söömisest hoidumine ei ole võimalik, võib 1 tunni vältel enne ja pärast PROCYSBI manustamist süüa üksnes väikeses koguses (ligikaudu 100 grammi) toitu (eelistatavalt süsivesikuid). On oluline, et PROCYSBI annuseid võetaks järjekindlalt koos sarnase toiduga (vt lõik 5.2).

6-aastastel ja noorematel lastel, kellel esineb aspiratsioonioht, tuleb kõvakapslid avada ja puistata kapsli sisu toidule või vedelikule, nagu allpool kirjeldatud.

*Puistamine toidule*

Õhtuseks või hommikuseks annustamiseks ettenähtud kapslid avatakse ning nende sisu puistatakse ligikaudu 100 grammile õunamoosile või marjaželeele. Kapslite sisu segatakse ettevaatlikult pehme konsistentsiga toitu, saades tsüsteamiinigraanulite ja toidu segu. Kogu segatud toit tuleb ära süüa. Peale võib juua 250 ml sobivat haput jooki, nt puuviljamahla (nt apelsinimahl või mõni muu hapu puuviljamahl) või vett. Segatud toit tuleb ära süüa 2 tunni jooksul pärast valmistamist ning seda tuleb valmistamisest kuni söömiseni hoida külmkapis.

*Manustamine toitmissondi kaudu*

Õhtuseks või hommikuseks annustamiseks ettenähtud kapslid avatakse ning nende sisu puistatakse ligikaudu 100 grammile õunamoosile või marjaželeele. Kapsli sisu segatakse ettevaatlikult pehme konsistentsiga toitu, saades tsüsteamiinigraanulite ja toidu segu. Segatud toit manustatakse kas sondiga gastrostoomi kaudu, nasogastraalsondi või gastrostoom-jejunostoomi kaudu. Segatud toit tuleb manustada 2 tunni jooksul pärast valmistamist ning seda tuleb valmistamisest kuni söömiseni hoida külmkapis.

*Puistamine apelsinimahla või muusse hapusse puuviljamahla või vette*

Õhtuseks või hommikuseks annustamiseks ettenähtud kapslid avatakse ning nende sisu puistatakse 100 kuni 150 ml hapusse puuviljamahla või vette. Annuse manustamise võimalused on järgmised.

* Võimalus 1. Süstal: segage ettevaatlikult 5 minutit, seejärel aspireerige tsüsteamiinigraanulite ja hapu mahla või vee segu annustamissüstlasse.
* Võimalus 2. Tass: segage ettevaatlikult 5 minutit tassis või loksutage ettevaatlikult kaanega tassis (nt imiku joogitassis). Jooge tsüsteamiinigraanulite ja hapu mahla või vee segu ära.

Segatud jook tuleb manustada (juua) 30 minuti jooksul pärast valmistamist ning seda tuleb valmistamisest kuni manustamiseni hoida külmkapis.

**4.3 Vastunäidustused**

* Ülitundlikkus toimeaine, mis tahes tsüsteamiini (merkaptamiini) vormi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
* Ülitundlikkus penitsillamiini suhtes.
* Imetamine.

**4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Annuseid üle 1,95 g/m2 ööpäevas ei ole soovitatav kasutada (vt lõik 4.2).

Ei ole näidatud, et suukaudne tsüsteamiinravi hoiaks ära tsüstiinikristallide ladestumist silmas. Kui sellel eesmärgil kasutatakse tsüsteamiini silmalahust, siis tuleb selle kasutamist jätkata.

Raseduse kindlakstegemisel või raseduse planeerimisel tuleb ravi vajadust hoolikalt kaaluda ning teavitada patsienti võimalikust teratogeensuse riskist tsüsteamiini kasutamisel (vt lõik 4.6).

Aspiratsiooniohu tõttu ei tohi alla 6‑aastastele lastele manustada terveid PROCYSBI kapsleid (vt lõik 4.2).

Nahk

Patsientidel, keda on ravitud toimeainet kiiresti vabastava tsüsteamiinbitartraadi või teiste tsüsteamiini soolade suurte annustega, on teatatud rasketest nahareaktsioonidest, mis on möödunud tsüsteamiini annuse vähendamisel. Arstid peavad regulaarselt jälgima tsüsteamiinravi saavate patsientide nahka ja luid.

Naha- või luunähtude tekkel tuleb tsüsteamiini annust vähendada või ravi katkestada. Ravi võib patsiendi hoolika jälgimise korral taasalustada väiksema annusega, mida võib seejärel aeglaselt suurendada sobiva terapeutilise annuseni (vt lõik 4.2). Raske nahalööbe, nt bulloosse multiformse erüteemi või toksilise epidermaalse nekrolüüsi korral ei tohi ravi tsüsteamiiniga taasalustada (vt lõik 4.8).

Seedetrakt

Patsientidel, keda on ravitud toimeainet kiiresti vabastava tsüsteamiinbitartraadiga, on teatatud seedetrakti haavanditest ja verejooksust. Arstid peavad jälgima patsiente seedetrakti haavandite ja verejooksu nähtude suhtes ning teavitama patsiente ja/või nende hooldajaid seedetrakti tõsise toksilisuse nähtudest ja sümptomitest ning abinõudest, mida sellisel puhul tuleb võtta.

Tsüsteamiini kasutamisel on täheldatud seedetraktiga seotud sümptomeid, nagu iiveldus, oksendamine, isutus ja kõhuvalu.

Tüstilise fibroosiga patsientidel, kellele manustati kõhunäärme ensüümide suuri annuseid tablettidena, mille maohappekindel tabletikate sisaldas metakrüülhappe-etüülakrülaatkopolümeeri (1:1) (üks PROCYSBI abiainetest), on kirjeldatud niudesoole-umbsoole ja jämesoole kitsenemist (fibroseeruv kolonopaatia). Ebatavaliste abdominaalsete sümptomite või nende muutuste korral tuleb patsiente meditsiiniliselt hinnata, et välistada fibroseeruva kolonopaatia esinemine.

Kesknärvisüsteem

Tsüsteamiiniga seoses on kirjeldatud kesknärvisüsteemi sümptomeid, nagu krambid, letargia, unisus, depressioon ja entsefalopaatia. Kesknärvisüsteemiga seotud sümptomite tekkimisel tuleb patsienti hoolikalt hinnata ja vajaduse korral annust kohandada. Patsiendid ei tohi tegeleda potentsiaalselt ohtlike tegevustega, kuni tsüsteamiini toime vaimsetele funktsioonidele on selge (vt lõik 4.7).

Leukopeenia ja maksafunktsiooni normist kõrvalekalded

Tsüsteamiini on aeg-ajalt seostatud mööduva leukopeenia ja maksafunktsiooni normist kõrvalekalletega. Seetõttu tuleb jälgida vererakkude arvu ja maksafunktsiooni näitajaid.

Healoomuline intrakraniaalne hüpertensioon

Tsüsteamiinbitartraatravi korral on teatatud healoomulisest intrakraniaalsest hüpertensioonist (aju pseudotuumor) ja/või papilliödeemist, mis on möödunud diureetikumi lisamisel raviskeemi (turuletulekujärgne kogemus toimeainet kiiresti vabastava tsüsteamiinbitartraadiga). Arstid peavad hoiatama patsiente, et nad teataksid kohe järgmistest sümptomitest: peavalu, kõrvade kumisemine, pearinglus, iiveldus, kahelinägemine, ähmane nägemine, nägemise kaotus, valu silma tagaosas või valu silma liigutamisel. Kõnealuse kahjustuse varaseks kindlakstegemiseks on vajalik perioodiline silmade uurimine ning varane ravi alustamine kahjustuse diagnoosimisel, et ära hoida nägemise kaotus.

Oluline teave PROCYSBI mõne abiaine kohta

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

**4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Ei saa välistada, et tsüsteamiin on soole tasandil kliiniliselt oluline CYP ensüümide indutseerija ning P‑gp ja BCRP inhibiitor ning maksa absorbeerumistransporterite (OATP1B1, OATP1B3 ja OCT1) inhibiitor.

Samaaegne manustamine koos elektrolüütide ja mineraalainete asendusraviga

Tsüsteamiini võib manustada koos elektrolüütide (v.a bikarbonaadi) ja mineraalainete asendusraviga, mis on vajalik Fanconi sündroomi raviks, ning koos D-vitamiini ja kilpnäärmehormoonidega. Bikarbonaati tuleb manustada vähemalt 1 tund enne või 1 tund pärast PROCYSBI manustamist, et ära hoida tsüsteamiini võimalik varasem vabanemine.

Mõnel patsiendil on samaaegselt kasutatud indometatsiini ja tsüsteamiini. Neerutransplantaadiga patsientidel on tsüsteamiini kasutatud koos äratõukereaktsiooni vähendavate ravimitega.

Prootonpumba inhibiitori omeprasooli ja PROCYSBI samaaegsel manustamisel *in vivo* ei täheldatud toimeid tsüsteamiini bitartraadi ekspositsioonile.

**4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Rasedus

Piisavad andmed tsüsteamiini kasutamise kohta rasedatel puuduvad. Loomkatsetes on ilmnenud reproduktiivtoksilisus, ka teratogeensus (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele ei ole teada. Ravimata tsüstinoosi mõju rasedusele ei ole samuti teada. Seetõttu ei tohi kasutada tsüsteamiinbitartraati raseduse ajal, eelkõige esimesel trimestril, v.a juhul, kui see on hädavajalik (vt lõik 4.4).

Raseduse kindlakstegemisel või raseduse planeerimisel tuleb ravi vajadust hoolikalt kaaluda ning teavitada patsienti võimalikust teratogeensuse riskist tsüsteamiini kasutamisel.

Imetamine

Tsüsteamiini eritumine inimese rinnapiima ei ole teada. Siiski on loomkatsetest saadud andmete tõttu imetavate emasloomade ja vastsündinute kohta (vt lõik 5.3) imetamine PROCYSBI kasutavatel naistel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Loomkatsetes on täheldatud toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3). Tsüstinoosiga meespatsientidel on teatatud azoospermiast.

**4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Tsüsteamiin mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Tsüsteamiin võib põhjustada uimasust. Kuni ravimi individuaalsete toimete selgumiseni tuleb ravi alguses hoiduda potentsiaalselt ohtlikest tegevustest.

**4.8 Kõrvaltoimed**

Ohutusprofiili kokkuvõte

Toimeainet kiiresti vabastava tsüsteamiinbitartraadi ravimvormi kasutamisel on kõrvaltoimeid täheldatud ligikaudu 35%-l patsientidest. Põhiliselt on need seotud seedetrakti ja kesknärvisüsteemiga. Kui need reaktsioonid ilmnevad tsüsteamiinravi alguses, võib ravi ajutine katkestamine ja selle järkjärguline taasalustamine osutuda efektiivseks ravimi taluvuse parandamise suhtes.

Tervetel vabatahtlikel korraldatud kliinilistes uuringutes olid kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks väga sageli esinenud seedetrakti kõrvaltoimed (16%), mis enamasti tekkisid üksikepisoodidena ja olid raskusastmelt kerged kuni mõõdukad. Kõrvaltoimete profiil tervetel vabatahtlikel oli seedetraktiga seotud kõrvaltoimete puhul (kõhulahtisus ja kõhuvalu) sarnane tsüstinoosiga patsientide kõrvaltoimete profiiliga.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

| **MedDRA organsüsteemi klass** | ***Esinemissagedus:* kõrvaltoime** |
| --- | --- |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | *Aeg-ajalt:* leukopeenia |
| Immuunsüsteemi häired | *Aeg-ajalt:* anafülaktiline reaktsioon |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | *Väga sage:* isutus |
| Psühhiaatrilised häired | *Aeg-ajalt:* närvilisus, hallutsinatsioonid |
| Närvisüsteemi häired | *Sage:* peavalu, entsefalopaatia |
| *Aeg-ajalt:* unisus, krambid |
| Seedetrakti häired | *Väga sage:* oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus |
| *Sage:* kõhuvalu, ebameeldiv hingeõhk, düspepsia, gastroenteriit |
| *Aeg-ajalt:* seedetrakti haavand |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | *Sage:* ebatüüpiline nahalõhn, lööve |
| *Aeg-ajalt:* juuksevärvuse muutused, nahastriiad, naha haprus (molluskjas pseudotuumor küünarnukkidel) |
| Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused | *Aeg-ajalt:* liigeste hüperekstensioon, jalavalu, x-jalad, osteopeenia, kompressioonmurd, skolioos |
| Neerude ja kuseteede häired | *Aeg-ajalt:* nefrootiline sündroom |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | *Väga sage:* letargia, püreksia |
| *Sage:* asteenia |
| Uuringud | *Sage:* muutused maksafunktsiooni analüüsides |

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Kliiniliste uuringute kogemus PROCYSBIga*

Kliinilistes uuringutes, milles PROCYSBI võrreldi toimeainet kiiresti vabastava tsüsteamiinbitartraadiga, täheldati ühel kolmandikul patsientidest väga sageli seedetrakti häireid (iiveldus, oksendamine, kõhuvalu). Samuti täheldati sageli närvisüsteemi häireid (peavalu, uimasus ja letargia) ning üldiseid häireid (asteenia).

*Turuletulekujärgne kogemus toimeainet kiiresti vabastava tsüsteamiinbitartraadiga*

Toimeainet kiiresti vabastava tsüsteamiinbitartraadi kasutamisel on teatatud healoomulisest intrakraniaalsest hüpertensioonist (aju pseudotuumor) koos papilliödeemiga, nahakahjustustest, molluskjatest pseudotuumoritest, nahastriiadest, naha haprusest, liigese hüperekstensioonist, jalavalust, x-jalgadest, osteopeeniast, kompressioonmurrust ja skolioosist (vt lõik 4.4).

Teadaolevalt tekkisid kuue kuu jooksul pärast ravi algust kaks nefrootilise sündroomi juhtu, mis paranesid kiiresti pärast ravi katkestamist. Histoloogilise uuringu alusel oli ühel juhul tegemist siirdatud neeru membranoosse glomerulonefriidiga ja teisel juhul ravimi suhtes tekkinud ülitundlikkusest tingitud interstitsiaalse nefriidiga.

Lastel, kes on saanud pikaajalist ravi erinevate tsüsteamiini preparaatide (tsüsteamiinkloorhüdraat või tsüstamiin või tsüsteamiinbitartraat) suurte annustega, enamasti suurema kui maksimaalse soovitatava annusega 1,95 g/m2 ööpäevas, on mõnel juhul esinenud Ehlersi-Danlosi-sarnast sündroomi küünarnukkidel. Mõnel juhul kaasnesid nahakahjustustega nahastriiad ja röntgenoloogilisel uuringul kindlaks tehtud luukahjustused. Luukahjustustest esines x-jalgu, jalavalu, liigeste hüperekstensiooni, osteopeeniat, kompressioonmurde ja skolioosi. Mõnel juhul, kui tehti naha histopatoloogiline uuring, näitasid tulemused angioendoteliomatoosi. Üks patsient suri pärast ägedat ajuisheemiat, millega kaasnes väljendunud vaskulopaatia. Mõnel patsiendil taandarenesid nahakahjustused küünarnukkidel pärast toimeainet kiiresti vabastava tsüsteamiini annuse vähendamist (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc), kaudu.

**4.9 Üleannustamine**

Tsüsteamiini üleannustamine võib põhjustada progresseeruvat letargiat.

Üleannustamise korral tuleb vastavalt vajadusele kasutada hingamis- ja kardiovaskulaarsüsteemi toetavat ravi. Spetsiifilist antidooti ei teata. Ei ole teada, kas tsüsteamiini on organismist eemaldatav hemodialüüsi abil.

**5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

**5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ATC-kood: A16AA04.

Tsüsteamiin on kõige lihtsam stabiilne aminotiool ja aminohappe tsüsteiini laguprodukt. Tsüsteamiin osaleb lüsosoomides tiooldisulfiidi vahetusreaktsioonis, muutes tsüstiini tsüsteiiniks ning tsüsteiini ja tsüsteamiini segadisulfiidiks, mis mõlemad võivad tsüstinoosiga patsientidel lüsosoomidest väljuda.

Tervetel ja tsüstinoosi suhtes heterosügootsetel indiviididel on tsüstiinisisaldus leukotsüütides vastavalt < 0,2 ja tavaliselt alla 1 nmol hemitsüstiini/mg valgu kohta, määratuna erinevate leukotsüütide analüüsimisega. Tsüstinoosiga patsientidel on tsüstiinisisaldus leukotsüütides üle 2 nmol hemitsüstiini/mg valgu kohta.

Tsüstinoosiga patsientidel jälgitakse leukotsüütide tsüstiinisisaldust annustamise sobivuse hindamiseks, kusjuures tsüstiinitase määratakse PROCYSBIga tehtava ravi korral 30 minutit pärast manustamist.

Keskne III faasi randomiseeritud farmakokineetika ja farmakodünaamika ristuvuuring (esimene randomiseeritud uuring toimeainet kiiresti vabastava tsüsteamiinbitartraadiga) näitas, et patsientidel, kellele manustati PROCYSBI iga 12 tunni järel, oli püsikontsentratsiooni tingimustes tsüstiinisisalduse vähenemine leukotsüütides võrreldav nende patsientide vastava näitajaga, kellele manustati iga 6 tunni tagant toimeainet kiiresti vabastavat tsüsteamiinbitartraati. Uuringusse randomiseeriti 43 patsienti, neist 27 last (vanuses 6 kuni 12 aastat), 15 noorukit (vanuses 12 kuni 21 aastat) ja 1 täiskasvanu, kellel oli tsüstinoos ja glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (GFR) alusel (korrigeeritud kehapinnaga) hinnatud neerufunktsioon > 30 ml/minutis / 1,73 kehapinna m2 kohta. Neist 43 patsiendist katkestasid kaks (2) õde-venda uuringu pärast esimest ristuvat perioodi neist ühe (1) plaanilise operatsiooni tõttu ning uuringuprotokollis ettenähtud protseduurid läbisid 41 patsienti. Kaks (2) patsienti jäeti protokollijärgsest analüüsist välja, sest nende tsüstiinisisaldus leukotsüütides suurenes toimeainet kiiresti vabastava tsüsteamiinravi perioodil üle 2 nmol hemitsüstiini/mg valgu kohta. 39 patsienti kaasati lõplikku protokollijärgsesse analüüsi.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Protokollijärgne (PP) populatsioon (N = 39)** | | |
|  | Toimeainet kiiresti vabastav tsüsteamiinbitartraat | PROCYSBI |
| Tsüstiinisisaldus leukotsüütides  (vähimruutude keskmine ± SE) nmol hemitsüstiini/mg valgu kohta\* | 0,44 ± 0,05 | 0,51 ± 0,05 |
| Raviefekt  (vähimruutude keskmine ± SE; 95,8% usaldusvahemik; p-väärtus) | 0,08 ± 0,03; 0,01 kuni 0,15; < 0,0001 | |
| **Kõigi hinnatavate patsientide (ravikavatsuslik - ITT) populatsioon (N = 41)** | | |
|  | Toimeainet kiiresti vabastav tsüsteamiinbitartraat | PROCYSBI |
| Tsüstiinisisaldus leukotsüütides  (vähimruutude keskmine ± SE) nmol hemitsüstiini/mg valgu kohta\* | 0,74 ± 0,14 | 0,53 ± 0,14 |
| Raviefekt  (vähimruutude keskmine ± SE; 95,8% usaldusvahemik; p-väärtus) | –0,21 ± 0,14; –0,48 kuni 0,06; < 0,001 | |

\* määratuna erinevate leukotsüütide analüüsimisega

40 patsienti 41-st (40/41), kes lõpetasid keskse III faasi uuringu, kaasati prospektiivsesse uuringusse PROCYSBIga, mis jäi patsientidele avatuks nii kaua, kui raviarstidel ei olnud võimalik PROCYSBI välja kirjutada. Nimetatud uuringus oli leukotsüütide tsüstiinisisaldus, määratuna erinevate leukotsüütide analüüsimisega, alati allpool optimaalse kontrolli taset < 1 nmol hemitsüstiini/mg valgu kohta. Hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) uuringupopulatsioonil aja jooksul ei muutunud.

**5.2 Farmakokineetilised omadused**

Imendumine

Suhteline biosaadavus on 125% võrreldes toimeainet kiiresti vabastava tsüsteamiiniga.

Söömine vähendab PROCYSBI imendumist nii 30 minutit enne annustamist (35% ekspositsiooni vähenemine) kui ka 30 minutit pärast annustamist (16% või 45% ekspositsiooni vähenemine vastavalt tervete ja avatud kapslite korral). Söömine kaks tundi pärast PROCYSBI manustamist imendumist ei mõjutanud.

Jaotumine

Tsüsteamiini seondumine plasmavalkudega, eelkõige albumiiniga, on *in vitro* 54% ja terapeutilises annustevahemikus sõltumatu ravimi plasmakontsentratsioonist.

Biotransformatsioon

Uriiniga muutumatul kujul erituva tsüsteamiini kogus oli 4 patsiendil tehtud uuringus vahemikus 0,3% kuni 1,7% ööpäevasest koguannusest, kusjuures enamik tsüsteamiinist eritus sulfaadina.

*In vitro* andmed näitavad, et tsüsteamiinbitartraat metaboliseerub tõenäoliselt paljude CYP ensüümide vahendusel, sealhulgas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP2E1. CYP2A6 ja CYP3A4 eksperimentaalsetel andmetel tsüsteamiinbitartraadi metabolismis ei osalenud.

Eritumine

Tsüsteamiinbitartraadi terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 4 tundi.

Tsüsteamiinbitartraat ei ole *in vitro* CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4 inhibiitor.

*In vitro*: tsüsteamiinbitartraat on P‑gp ja OCT2 substraat, kuid ei ole BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ja OCT1 substraat. Tsüsteamiinbitartraat ei ole OAT1, OAT3 ja OCT2 inhibiitor.

Patsientide eripopulatsioonid

Tsüsteamiinbitartraadi farmakokineetikat ei ole patsientide eripopulatsioonides uuritud.

**5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Tsüsteamiiniga läbiviidud, avaldatud genotoksilisuse uuringutes tuvastati kromosomaalsed aberratsioonid eukarüootsete rakkude liinides. Tsüsteamiiniga läbiviidud spetsiifilistes uuringutes ei leitud mutageenseid toimeid Amesi testis ega klastogeenset toimet hiire mikronukleuse testis. PROCYSBIs sisalduva tsüsteamiinbitartraadiga on läbi viidud bakteriaalse pöördmutatsiooni uuring („Amesi test”), milles tsüsteamiinbitartraadil ei leitud mutageenseid toimeid.

Reproduktsiooniuuringud on näidanud embrüo- ja fetotoksilisust (loote resorptsioon ja implantatsioonijärgne loote hukkumine) rottidel tsüsteamiini annuse korral 100 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas ning küülikutel annuse korral 50 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas. Rottidel on kirjeldatud teratogeenset toimet juhul, kui tsüsteamiini manustati organogeneesi perioodil annuses 100 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

Nimetatud annus vastab rottidel annusele 0,6 g/m2 ööpäevas, mis on veidi väiksem kui soovitatav tsüsteamiini kliiniline säilitusannus 1,3 g/m2 ööpäevas. Viljakuse langus rottidel oli jälgitav annuses 375 mg / kehakaalu kg kohta ööpäevas, selle annuse korral aeglustus ka kehakaalu kasv. Nimetatud annuse juures vähenes imetamisperioodil ka järglase kehakaalu kasv ja ellujäämine. Tsüsteamiini suured annused vähendavad lakteerivate emasloomade võimet oma järglasi toita. Ravimi üksikannused inhibeerivad prolaktiini eritumist loomadel.

Tsüsteamiini manustamine vastsündinud rottidele põhjustas katarakti.

Suukaudsel või parenteraalsel manustamisel põhjustasid tsüsteamiini suured annused rottidel ja hiirtel (aga mitte ahvidel) kaksteistsõrmikuhaavandeid. Ravimi eksperimentaalne manustamine põhjustas mitmel loomaliigil somatostatiini kadu organismis. Selle leiu kliiniline tähendus on ebaselge.

Kartsinogeensusuuringuid ei ole tsüsteamiinbitartraadi gastroresistentsete kapslitega läbi viidud.

**6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

**6.1 Abiainete loetelu**

Kapsli sisu

mikrokristalliline tselluloos

metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1 : 1)

hüpromelloos

talk

trietüültsitraat

naatriumlaurüülsulfaat

Kapsli kest

želatiin

titaandioksiid (E171)

indigokarmiin (E132)

Trükitint

šellak

povidoon K-17

titaandioksiid (E171)

**6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

**6.3 Kõlblikkusaeg**

24 kuud.

Pärast pakendi esmakordset avamist: 30 päeva.

**6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Pärast avamist hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida pakend tihedalt suletuna, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PROCYSBI 25 mg kõvakapsel

50 ml valge HDPE pudel, mis sisaldab 60 kapslit ning niiskust imavat silindrit ja hapnikku absorbeerivat silindrit, koos lastekindla polüpropüleenist korgiga.

Iga pudel sisaldab kahte plastsilindrit, mida kasutatakse kaitseks liigse niiskuse ja õhu vastu.

Palun hoidke kahte silindrit ravimi kasutamise ajal ravimipudelis. Silindrid võib pärast ravimi ärakasutamist koos pudeliga ära visata.

PROCYSBI 75 mg kõvakapsel

400 ml valge HDPE pudel, mis sisaldab 250 kapslit ning niiskust imavat silindrit ja hapnikku absorbeerivat silindrit, koos lastekindla polüpropüleenist korgiga.

Iga pudel sisaldab kolme plastsilindrit, mida kasutatakse kaitseks liigse niiskuse ja õhu vastu.

Palun hoidke kolme silindrit ravimi kasutamise ajal ravimipudelis. Silindrid võib pärast ravimi ärakasutamist koos pudeliga ära visata.

**6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itaalia

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

PROCYSBI 25 mg kõvakapsel

EU/1/13/861/001

PROCYSBI 75 mg kõvakapsel

EU/1/13/861/002

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06. september 2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. Juuli 2018

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**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**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itaalia

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**

Müügiloa hoidja peab enne ravimi turustamise algust varustama kõik arstid, kes PROCYSBI välja kirjutavad, koolitusmaterjalidega.

Koolitusmaterjalide eesmärgiks on suurendada arstide teadlikkust oluliste kindlakstehtud ja võimalike riskide ning patsientide valiku, annuse tiitrimise vajaduse ja patsientide jälgimise kohta.

Arstide koolitusmaterjalid peavad sisaldama ohutusalast kontroll-lehte, ravimi omaduste kokkuvõtet ja pakendi infolehte.

Ohutusalane kontroll-leht peab rõhutama alljärgnevat:

* Teratogeensuse risk ja vastavad soovitused antud riski vähendamiseks:
  + - rasestumisvõimelisi naisi tuleb teratogeensuse riskist teavitada;
    - rasestumisvõimelistel naistel peab rasedustest olema enne ravi alustamist negatiivne;
    - rasestumisvõimelistele naistele tuleb öelda, et nad peavad ravi ajal kasutama mõnda sobivat rasestumisvastast meetodit;
    - rasestumisvõimelisi naisi tuleb hoiatada, et nad teavitaksid oma raviarsti, kui nad ravi ajal rasestuvad.
* Fibroseeruva kolonopaatia risk ja soovitused antud riski vähendamiseks:
  + - patsiente tuleb fibroseeruva kolonopaatia võimalikust riskist teavitada;
    - patsiente tuleb informeerida fibroseeruva kolonopaatia nähtudest ja sümptomitest ning vajadusest teavitada oma raviarsti, kui need tekivad.
* Juhised patsientide valikuks ja annuse tiitrimiseks.
* Vajadus jälgida ravi ajal leukotsüütide tsüstiinisisaldust, vererakkude arvu ja maksafunktsiooni.
* Vajadus jälgida regulaarselt nahka ja kaaluda vajaduse korral luude röntgenuuringute tegemist.
* Vajadus nõustada patsiente:
  + - ravimi manustamise meetodi ja ravimi võtmise aegade suhtes;
    - vajaduse suhtes võtta alljärgnevatel juhtudel ühendust oma raviarstiga:
      * nahaprobleemid või nahamuutused;
      * muutused tavapärases sooletegevuses;
      * letargia, unisus, depressioon, krambid;
      * mis tahes kahtluse korral, et nad võivad olla rasedad.

Müügiloa hoidja peab kooskõlastama koolitusmaterjali sisu ja vormi ning selle edastamise plaani enne levitamise alustamist kohaliku pädeva asutusega.

**III LISA**

**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

A. PAKENDI MÄRGISTUS

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

PROCYSBI 25 mg gastroresistentsed kõvakapslid

tsüsteamiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab 25 mg tsüsteamiini (merkaptamiinbitartraadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Gastroresistentne kõvakapsel

60 kapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Mitte kasutada kauem kui 30 päeva pärast fooliumsulguri avamist.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Pärast avamist hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida pakend tihedalt suletuna, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itaalia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/861/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

PROCYSBI 25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:

SN:

NN:

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

PROCYSBI 75 mg gastroresistentsed kõvakapslid

tsüsteamiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab 75 mg tsüsteamiini (merkaptamiinbitartraadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Gastroresistentne kõvakapsel

250 kapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEED**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Mitte kasutada kauem kui 30 päeva pärast fooliumsulguri avamist.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Pärast avamist hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida pakend tihedalt suletuna, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itaalia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/861/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

PROCYSBI 75 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**

**PUDEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

PROCYSBI 25 mg gastroresistentsed kõvakapslid

tsüsteamiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab 25 mg tsüsteamiini (merkaptamiinbitartraadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Gastroresistentne kõvakapsel

60 kapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Mitte kasutada kauem kui 30 päeva pärast fooliumsulguri avamist.

Avamiskuupäev:

Äraviskamiskuupäev:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Pärast avamist hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida pakend tihedalt suletuna, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itaalia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/861/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**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**

**PUDEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

PROCYSBI 75 mg gastroresistentsed kõvakapslid

tsüsteamiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab 75 mg tsüsteamiini (merkaptamiinbitartraadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Gastroresistentne kõvakapsel

250 kapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Mitte kasutada kauem kui 30 päeva pärast fooliumsulguri avamist.

Avamiskuupäev:

Äraviskamiskuupäev:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Pärast avamist hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida pakend tihedalt suletuna, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itaalia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/861/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:

SN:

NN:

B. PAKENDI INFOLEHT

**Pakendi infoleht: teave kasutajale**

**PROCYSBI 25 mg gastroresistentsed kõvakapslid**

**PROCYSBI 75 mg gastroresistentsed kõvakapslid**

Tsüsteamiin (merkaptamiinbitartraat)

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

1. Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
2. 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.

1. 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 PROCYSBI ja milleks seda kasutatakse

2. Mida on vaja teada enne PROCYSBI võtmist

3. Kuidas PROCYSBIt võtta

4. Võimalikud kõrvaltoimed

5. Kuidas PROCYSBIt säilitada

6. Pakendi sisu ja muu teave

**1. Mis ravim on PROCYSBI ja milleks seda kasutatakse**

PROCYSBI sisaldab toimeainena tsüsteamiini (tuntud ka merkaptamiinina) ja seda kasutatakse nefropaatilise tsüstinoosi raviks lastel ja täiskasvanutel. Tsüstinoos on haigus, mis mõjutab organismi ning mida iseloomustab aminohappe tsüstiini ebanormaalne kogunemine organismi erinevates organites, nt neerudes, silmades, lihastes, kõhunäärmes ja ajus. Tsüstiini kogunemine põhjustab neerukahjustust ning glükoosi, valkude ja elektrolüütide liigset eritumist. Eri vanuses patsientidel kahjustuvad erinevad organid.

PROCYSBI on ravim, mis reageerib tsüstiiniga ja vähendab selle sisaldust rakkudes. Tsüsteamiinravi tuleb alustada võimalikult kiiresti pärast tsüstinoosi diagnoosi kinnitamist, et saada ravist maksimaalset kasu.

**2. Mida on vaja teada enne PROCYSBI võtmist**

**Ärge võtke PROCYSBIt:**

1. kui olete tsüsteamiini (tuntud ka merkaptamiinina) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
2. kui te olete allergiline penitsillamiini suhtes;
3. kui te toidate last rinnaga.

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne PROCYSBI võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

1. Et tsüsteamiini suukaudne manustamine ei hoia ära tsüstiinikristallide ladestumist silma, peate jätkama oma arsti poolt väljakirjutatud tsüsteamiini silmatilkade kasutamist.
2. Lämbumisohu tõttu ei tohi alla 6-aastastele lastele anda terveid tsüsteamiinikapsleid (vt lõik 3 „Kuidas PROCYSBIt võtta – Manustamisviis”).
3. Tsüsteamiini suurte annuste kasutamisel võivad tekkida rasked nahakahjustused. Teie arst jälgib korrapäraselt teie nahka ja luid ning vähendab vajadusel ravimi annust või katkestab ravi (vt lõik 4).
4. Tsüsteamiiniga ravitud patsientidel võivad tekkida mao ja seedetrakti haavandid ning verejooks (vt lõik 4).
5. Tsüsteamiini kasutamisel võivad tekkida ka muud seedetraktiga seotud sümptomid, nagu iiveldus, oksendamine, isutus ja kõhuvalu. Nende tekkimise korral võib teie arst katkestada ravi või muuta ravimi annust.
6. Teavitage oma arsti, kui teil tekivad ebatavalised kõhuvaevused või muutused kõhuga seotud sümptomites.
7. Tsüsteamiini kasutamisel võivad tekkida veel sellised sümptomid nagu krambid, väsimus, unisus, depressioon ja ajuhäired (entsefalopaatia). Nimetatud sümptomite tekkimise korral teavitage oma arsti, kes kohandab ravimi annust.
8. Tsüsteamiinravi korral võivad tekkida muutused maksafunktsiooni analüüsides või võib väheneda vere valgeliblede arv (leukopeenia). Arst jälgib korrapäraselt teie vererakkude arvu ja maksafunktsiooni.
9. Arst jälgib teid tsüsteamiinraviga seotud healoomulise intrakraniaalse hüpertensiooni (aju pseudotuumor) ja/või nägemisnärvi turse (papilliödeem) suhtes. Teile tehakse regulaarselt silmauuringuid, et see haigusseisund võimalikult varakult avastada, sest varane ravi aitab ära hoida nägemise kaotust.

**Muud ravimid ja PROCYSBI**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Kui arst on teile välja kirjutanud bikarbonaadi, siis ärge võtke seda samal ajal koos PROCYSBIga, vaid võtke bikarbonaati vähemalt 1 tund enne või pärast PROCYSBI võtmist.

**PROCYSBI koos toidu ja joogiga**

Vähemalt 1 tund enne ja 1 tund pärast PROCYSBI võtmist tuleb vältida rasva- või valgurikkaid toite ning samuti toite või jooke, mis võivad vähendada teie mao happesust, nt piima või jogurtit. Kui see ei ole võimalik, võib 1 tunni vältel enne ja pärast PROCYSBI manustamist süüa väikeses koguses (ligikaudu 100 grammi) toitu (eelistatavalt süsivesikuid, nt leiba, makarone, puuvilju).

Võtke kapsel koos hapu joogi (nt apelsinimahla või mis tahes muu hapu mahlaga) või veega. Laste ja patsientide kohta, kellel on raskusi neelamisega, vt lõik 3 „Kuidas PROCYSBIt võtta – Manustamisviis”.

**Rasedus ja imetamine**

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

Ärge kasutage seda ravimit, kui te olete rase, eriti aga raseduse esimeses trimestris. Kui te plaanite rasestuda või kui te rasestute ravi ajal, siis konsulteerige kohe oma arstiga ravimi kasutamise lõpetamise suhtes, sest ravi jätkamine võib kahjustada teie veel sündimata last.

Ärge kasutage seda ravimit rinnaga toitmisel (vt lõigu 2 alalõik „Ärge võtke PROCYSBIt”).

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

See ravim võib põhjustada uimasust. Ravi alustamisel ärge juhtige autot, kasutage masinaid ega osalege ohtlikes tegevustes enne, kui te teate, kuidas ravim teile mõjub.

**PROCYSBI sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

**3. Kuidas PROCYSBIt võtta**

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

Soovitatav annus sõltub teie või teie lapse vanusest ja kehakaalust. Eesmärksäilitusannus on 1,3 g/m2 ööpäevas.

**Annustamisskeem**

Võtke ravimit kaks korda ööpäevas, iga 12 tunni tagant. Et ravimist suurimat kasu saada, vältige vähemalt 1 tunni vältel enne ja pärast PROCYSBI võtmist söömist ja piimatoodete tarbimist. Kui see ei ole võimalik, võib 1 tunni vältel enne ja pärast PROCYSBI manustamist süüa väikeses koguses (ligikaudu 100 grammi) toitu (eelistatavalt süsivesikuid, nt leiba, makarone, puuvilju).

On oluline, et PROCYSBIt võetaks järjekindlalt koos sarnase toiduga.

Ärge suurendage ega vähendage ravimi annust ilma arstiga eelnevalt konsulteerimata.

Soovitatav maksimaalne annus ei tohi ületada 1,95 g/m2 ööpäevas.

**Ravi kestus**

Ravi PROCYSBIga on vastavalt teie arsti juhistele eluaegne.

**Manustamisviis**

Seda ravimit võetakse ainult suukaudselt.

Et ravim õigesti toimiks, järgige alljärgnevaid juhiseid.

1. Neelake kapsel tervelt alla koos hapu joogi (nt apelsinimahla või mis tahes muu hapu mahlaga) või veega. Ärge purustage ega närige kapselid ega kapslite sisu. Ärge andke gastroresistentseid kõvakapsleid alla 6-aastastele lastele, sest nad ei pruugi kapsleid alla neelata ning neil võib seetõttu tekkida lämbumine. Patsientide jaoks, kes ei ole võimelised tervet kapslit alla neelama, võib kapsli avada ja puistata kapsli sisu toidule (nt õunamoos või marjaželee) või segada hapu joogiga (nt apelsinimahl või mõni muu hapu mahl) või vesi. Konsulteerige üksikasjalike juhiste saamiseks oma lapse arstiga.
2. Teie meditsiiniline ravi võib lisaks tsüsteamiinile hõlmata ühte või mitut toidulisandit, et asendada neerude kaudu kaotatud olulisi elektrolüüte. On oluline, et te võtaksite neid toidulisandeid vastavalt oma arsti juhistele. Kui teil jääb mitu sellise toidulisandi annust vahele või kui teil tekib nõrkus või uimasus, siis konsulteerige kohe oma arstiga.
3. PROCYSBI õige annuse kindlakstegemiseks tuleb regulaarselt teha vereanalüüse, et määrata tsüstiinisisaldus vere valgelibledes ja/või tsüsteamiinisisaldus veres. Teie arst korraldab teile need vereproovid. Vereproovid tuleb võtta 12,5 tundi pärast eelmise päeva õhtuse annuse manustamist ning seega 30 minutit pärast hommikuse annuse manustamist. Samuti tuleb regulaarselt teha vere- ja uriiniproove, et kontrollida oluliste elektrolüütide sisaldust, mis aitab teil ja arstil neid sisaldavate toidulisandite annust õigesti kohandada.

**Kui te võtate PROCYSBIt rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete võtnud rohkem PROCYSBIt kui ette nähtud, võtke kohe ühendust oma arstiga või pöörduge haigla erakorralise meditsiini osakonda. Teil võib tekkida uimasus.

**Kui te unustate PROCYSBIt võtta**

Kui teil jäi ravimi annus võtmata, siis võtke see niipea kui võimalik. Kui järgmise annuse võtmiseni on vähem kui 4 tundi, siis jätke see annus vahele ja jätkate tavapärase annustamisskeemiga.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

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.

**Teavitage kohe oma arsti, kui te märkate järgmisi kõrvaltoimeid – te võite vajada erakorralist ravi:**

1. raske allergiline reaktsioon (esineb aeg-ajalt): pöörduge erakorraliselt arsti poole, kui teil esineb mõni järgmistest allergilise reaktsiooni nähtudest: nõgeslööve, hingamisraskused, näo-, huulte, keele- või kõriturse.

Kui teil tekib mõni allpool nimetatud kõrvaltoimetest, võtke palun kohe ühendust oma arstiga. Kuna mõned neist kõrvaltoimetest võivad olla tõsised, siis paluge arstil endale hoiatavaid nähte selgitada.

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

1. Nahalööve: öelge kohe oma arstile, kui teil tekib nahalööve. Ravi PROCYSBIga võib olla vaja ajutiselt katkestada, kuni lööve möödub. Kui lööve on raske, siis võib arst tsüsteamiini kasutamise lõpetada.
2. Kõrvalekalded maksafunktsiooni testide tulemustes. Teie arst jälgib teid selle suhtes.

**Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

1. Nahakahjustused, luukahjustused ja liigeseprobleemid. Ravi tsüsteamiini suurte annustega võib põhjustada nahakahjustusi. Nende hulka kuuluvad nahastriiad (sarnanevad venitusarmidele), luukahjustused (nt luumurrud), luudeformatsioonid ja liigeseprobleemid. Jälgige ravimi võtmise ajal oma nahka. Ka teie arst jälgib teid nende probleemide suhtes.
2. Väike vere valgeliblede arv. Teie arst jälgib teid selle suhtes.
3. Kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid. Mõnel tsüsteamiini võtnud patsiendil on tekkinud krambid, depressioon või ülemäärane unisus. Teavitage oma arsti, kui teil tekivad need sümptomid.
4. Mao- ja sooleprobleemid (seedetrakti probleemid). Tsüsteamiini kasutavatel patsientidel on tekkinud haavandid ja verejooks. Informeerige kohe oma arsti, kui teil tekib kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, söögiisu kadumine või veriokse.
5. Tsüsteamiini kasutamisel on teatatud healoomulisest intrakraniaalsest hüpertensioonist (aju pseudotuumor). See on haigusseisund, mille korral tõuseb aju ümbritseva vedeliku rõhk. Teavitage kohe oma arsti, kui teil tekib PROCYSBI võtmise ajal mõni järgmistest sümptomitest: peavalu, sumisev või kumisev hääl kõrvas, pearinglus, iiveldus, kahelinägemine, ähmane nägemine, nägemise kaotus, valu silma tagaosas või valu silma liigutamisel. Teie arst jälgib teid silmauuringute abil, et probleem varakult avastada ja kohe raviga alustada. See aitab vähendada nägemise kaotuse võimalust.

Allpool on esitatud ülejäänud kõrvaltoimete hinnanguline esinemissagedus, mida võidakse ravi korral PROCYSBIga täheldada.

**Väga sageli esinevad kõrvaltoimed** (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

1. kõhulahtisus;
2. palavik;
3. unetaoline seisund.

**Sageli esinevad kõrvaltoimed**:

1. halb hingeõhk ja keha lõhn;
2. kõrvetised;
3. väsimus.

**Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed**:

1. jalavalu;
2. skolioos (lülisamba kõverdumine);
3. luude haprus;
4. juuksevärvuse muutus;
5. krambid,
6. närvilisus;
7. hallutsinatsioon;
8. toime neerudele, mis väljendub jäsemete turse ja kehakaalu suurenemisena.

**Kõrvaltoimetest teavitamine**

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 teavitada riikliku teavitussüsteemi kaudu, mis on loetletud [V lisas](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas PROCYSBIt säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage seda ravimit, kui fooliumsulgur on avatud olnud üle 30 päeva. Visake avatud pudel ära ja võtke kasutusele uus pudel.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Pärast avamist hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida pakend tihedalt suletuna, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

**6. Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida PROCYSBI sisaldab**

1. Toimeaine on tsüsteamiin (merkaptamiinbitartraadina). Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 25 mg või 75 mg tsüsteamiini.
2. Teised koostisosad on:

* kapsli sisu: mikrokristalliline tselluloos, metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1), hüpromelloos, talk, trietüültsitraat, naatriumlaurüülsulfaat;
* kapsli kest: želatiin, titaandioksiid (E171), indigokarmiin (E132);
* trükitint: šellak, povidoon (K-17), titaandioksiid (E171).

**Kuidas PROCYSBI välja näeb ja pakendi sisu**

1. PROCYSBI 25 mg kapslid on sinised gastroresistensted kõvakapslid. Helesinisele kapslikaanele on valge tindiga trükitud PROi logo ja helesinisele kapslikehale on valge tindiga trükitud „25 mg”. Valge plastpudel sisaldab 60 kapslit. Pudeli kork on lastekindel ja varustatud fooliumsulguriga. Iga pudel sisaldab kahte plastsilindrit, mida kasutatakse kaitseks liigse niiskuse ja õhu vastu
2. PROCYSBI 75 mg kapslid on sinised gastroresistensted kõvakapslid. Tumesinisele kapslikaanele on valge tindiga trükitud PROi logo ja helesinisele kapslikehale on valge tindiga trükitud „75 mg”. Valge plastpudel sisaldab 250 kapslit. Pudeli kork on lastekindel ja varustatud fooliumsulguriga. Iga pudel sisaldab kolme plastsilindrit, mida kasutatakse kaitseks liigse niiskuse ja õhu vastu.
3. Palun hoidke silindreid ravimi kasutamise ajal ravimipudelis. Silindrid võib pärast ravimi ärakasutamist koos pudeliga ära visata.

**Müügiloa hoidja**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itaalia

**Tootja**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itaalia

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Chiesi sa/nv  Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00 | **Lietuva**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 |
| **България**  Chiesi Bulgaria EOOD  Teл.: + 359 29201205 | **Luxembourg/Luxemburg**  Chiesi sa/nv  Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00 |
| **Česká republika**  Chiesi CZ s.r.o.  Tel: + 420 261221745 | **Magyarország**  Chiesi Hungary Kft.  Tel.: + 36-1-429 1060 |
| **Danmark**  Chiesi Pharma AB  Tlf: + 46 8 753 35 20 | **Malta**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 |
| **Deutschland**  Chiesi GmbH  Tel: + 49 40 89724-0 | **Nederland**  Chiesi Pharmaceuticals B.V.  Tel: + 31 88 501 64 00 |
| **Eesti**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | **Norge**  Chiesi Pharma AB  Tlf: + 46 8 753 35 20 |
| **Ελλάδα**  Chiesi Hellas AEBE  Τηλ: + 30 210 6179763 | **Österreich**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 |
| **España**  Chiesi España, S.A.U.  Tel: + 34 93 494 8000 | | **Polska**  Chiesi Poland Sp. z.o.o.  Tel.: + 48 22 620 1421 |
| **France**  Chiesi S.A.S.  Tél: + 33 1 47688899 | | **Portugal**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 |
| **Hrvatska**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | | **România**  Chiesi Romania S.R.L.  Tel: + 40 212023642 |
| **Ireland**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | | **Slovenija**  Chiesi Slovenija d.o.o.  Tel: + 386-1-43 00 901 |
| **Ísland**  Chiesi Pharma AB  Sími: +46 8 753 35 20 | | **Slovenská republika**  Chiesi Slovakia s.r.o.  Tel: + 421 259300060 |
| **Italia**  Chiesi Italia S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | | **Suomi/Finland**  Chiesi Pharma AB  Puh/Tel: +46 8 753 35 20 |
| **Κύπρος**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Τηλ: + 39 0521 2791 | | **Sverige**  Chiesi Pharma AB  Tel: +46 8 753 35 20 |
| **Latvija**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | | **United Kingdom**  Chiesi Ltd  Tel: + 44 (0)161 488 5555 |

**Infoleht on viimati uuendatud**

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