**PRILOGA I**

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

**1. IME ZDRAVILA**

PROCYSBI 25 mg gastrorezistentne trde kapsule

PROCYSBI 75 mg gastrorezistentne trde kapsule

**2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

PROCYSBI 25 mg trda kapsula

Ena trda kapsula vsebuje 25 mg cisteamina (v obliki merkaptaminijevega bitartrata).

PROCYSBI 75 mg trda kapsula

Ena trda kapsula vsebuje 75 mg cisteamina (v obliki merkaptaminijevega bitartrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

gastrorezistentna trda kapsula

PROCYSBI 25 mg trda kapsula

Svetlomodre trde kapsule velikosti 3 z odtisnjeno belo oznako »25 mg« in svetlomoder pokrovček, na katerem je z belim črnilom odtisnjen logotip družbe Raptor.

PROCYSBI 75 mg trda kapsula

Svetlomodre trde kapsule velikosti 0 z odtisnjeno belo oznako »75 mg« in temnomoder pokrovček, na katerem je z belim črnilom odtisnjen logotip družbe Raptor.

**4. KLINIČNI PODATKI**

**4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo PROCYSBI je indicirano za zdravljenje dokazane nefropatske cistinoze. Cisteamin zmanjšuje kopičenje cistina v nekaterih celicah (npr. levkocitih, mišičnih in jetrnih celicah) pri bolnikih z nefropatsko cistinozo in, če se zdravljenje začne dovolj zgodaj, zavira nastanek ledvične odpovedi.

**4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom PROCYSBI se sme uvesti le pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem cistinoze.

Za zagotovitev maksimalnega učinka je treba zdravljenje s cisteaminom uvesti takoj po potrditvi diagnoze (tj. povišana koncentracija cistina v belih krvnih celicah).

Odmerjanje

Koncentracija cistina v belih krvnih celicah se na primer lahko izmeri s številnimi različnimi tehnikami, kot so testi specifičnih podskupin belih krvnih celic (npr. granulocitni test) ali test mešanih levkocitov, pri čemer ima vsak test drugačne ciljne vrednosti. Pri bolnikih s cistinozo morajo zdravstveni delavci pri odločanju glede diagnoze in odmerjanja zdravila PROCYSBI upoštevati terapevtske ciljne vrednosti specifičnega testa, ki jih zagotovijo posamezni testni laboratoriji. Na primer cilj zdravljenja je ohraniti koncentracijo cistina v belih krvnih celicah < 1 nmol hemicistina/mg beljakovin (izmerjeno z uporabo testa mešanih levkocitov) 30 minut po zaužitju odmerka. Pri bolnikih, ki jemljejo stalen odmerek zdravila PROCYSBI in ki ne morejo preprosto dostopati do primerne zdravstvene ustanove, kjer bi jim izmerili cistin v belih krvnih celicah, je cilj zdravljenja ohraniti koncentracijo cisteamina v plazmi > 0,1 mg/l 30 minut po zaužitju odmerka.

Čas merjenja: zdravilo PROCYSBI je treba dajati vsakih 12 ur. Vrednosti cistina v belih krvnih celicah in/ali cisteamina v plazmi je treba izmeriti 12,5 ure po večernem odmerku prejšnji dan, tj. 30 minut po zaužitju naslednjega jutranjega odmerka.

*Prehod bolnikov s trdih kapsul s takojšnjim sproščanjem, ki vsebujejo cisteaminijev bitartrat*

Bolniki s cistinozo, ki jemljejo cisteaminijev bitartrat s takojšnjim sproščanjem, lahko preidejo na skupni dnevni odmerek zdravila PROCYSBI, ki ustreza predhodnemu skupnemu dnevnemu odmerku cisteaminijevega bitartrata s takojšnjim sproščanjem. Skupni dnevni odmerek je treba razdeliti na dva dela, ki se ju jemlje vsakih 12 ur. Največji priporočeni odmerek cisteamina je 1,95 g/m2/dan. Uporaba odmerkov, večjih od 1,95 g/m2/dan, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Za določitev omenjenega optimalnega odmerka je treba bolnikom, ki preidejo s cisteaminijevega bitartrata s takojšnjim sproščanjem na zdravilo PROCYSBI, izmeriti vrednosti cistina v belih krvnih celicah po 2 tednih in nato še vsake 3 mesece.

*Odrasli bolniki z na novo diagnosticirano boleznijo*

Pri odraslih bolnikih z na novo diagnosticirano boleznijo je treba zdravljenje začeti z 1/6 do 1/4 ciljnega vzdrževalnega odmerka zdravila PROCYSBI. Ciljni vzdrževalni odmerek je 1,3 g/m2/dan, ki se ga daje v dveh deljenih odmerkih v razmiku 12 ur. Odmerek je treba povečati, če je prenašanje primerno dobro in koncentracija cistina v belih krvnih celicah vztraja pri vrednosti > 1 nmol hemicistina/mg beljakovin (izmerjeno z uporabo testa mešanih levkocitov). Največji priporočeni odmerek cisteamina je 1,95 g/m2/dan. Uporaba odmerkov, večjih od 1,95 g/m2/dan, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Ciljne vrednosti, ki so navedene v povzetku glavnih značilnosti zdravila, so bile pridobljene s pomočjo testa mešanih levkocitov. Treba je upoštevati, da so terapevtske ciljne vrednosti za znižanje cistina specifične za posamezni test in imajo različni testi specifične terapevtske ciljne vrednosti. Zato morajo zdravstveni delavci upoštevati terapevtske ciljne vrednosti specifičnih testov, ki jih zagotovijo posamezni testni laboratoriji.

*Pediatrična populacija z na novo diagnosticirano boleznijo*

Odmerek, ki približno ustreza ciljnemu vzdrževalnemu odmerku 1,3 g/m2/dan, je mogoče določiti s pomočjo spodnje preglednice, kjer sta upoštevani tako površina kot telesna masa.

| **Telesna masa v kilogramih** | **Priporočeni odmerek v mg**  **vsakih 12 ur\*** |
| --- | --- |
| 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 | 1 000 |

\* Za doseganje ciljne koncentracije cistina v belih krvnih celicah bo morda potreben večji odmerek.

Uporaba odmerkov, večjih od 1,95 g/m2/dan, ni priporočljiva.

*Posebne skupine bolnikov*

*Bolniki, ki slabo prenašajo zdravilo*

Bolniki, ki slabo prenašajo zdravilo, imajo od njega še vedno pomembne koristi, če so vrednosti cistina v belih krvnih celicah pod 2 nmol hemicistina/mg beljakovin (izmerjeno z uporabo testa mešanih levkocitov). Za zagotovitev te vrednosti se lahko odmerek cisteamina poveča do največ 1,95 g/m2/dan. Odmerek cisteaminijevega bitartrata s takojšnjim sproščanjem 1,95 g/m2/dan je povezan z višjo stopnjo prekinitve zdravljenja zaradi nezmožnosti prenašanja zdravila in povečano pojavnostjo neželenih učinkov. Če bolnik na začetku slabo prenaša cisteamin zaradi gastrointestinalnih simptomov ali prehodnih kožnih izpuščajev, je treba zdravljenje začasno prekiniti in ga nato ponovno uvesti pri manjšem odmerku, ki ga je treba postopoma povečevati do ustreznega odmerka (glejte poglavje 4.4).

*Bolniki na dializi ali po presaditvi ledvic*

Občasne izkušnje kažejo, da bolniki na dializi slabše prenašajo nekatere oblike cisteamina (tj. nekatere oblike pri njih povzročajo več neželenih učinkov kot druge). Pri teh bolnikih je priporočljivo še skrbneje spremljati koncentracije cistina v belih krvnih celicah.

*Bolniki z ledvično okvaro*

Prilagajanje odmerka običajno ni potrebno; treba pa je spremljati koncentracije cistina v belih krvnih celicah.

*Bolniki z jetrno okvaro*

Prilagajanje odmerka običajno ni potrebno; treba pa je spremljati koncentracije cistina v belih krvnih celicah.

Način uporabe

To zdravilo se lahko pogoltne kot cele kapsule ali pa se vsebina kapsule (zrnca z gastrorezistentno oblogo) posipa po hrani ali vnese z gastrično sondo za hranjenje.

Kapsul ali vsebine kapsul ne zdrobite ali žvečite.

*Izpuščeni odmerki*

Če je bil odmerek izpuščen, ga je treba vzeti, kakor hitro je to mogoče. V primeru, da do naslednjega odmerka manjkajo manj kot štiri ure, izpuščeni odmerek preskočite in nadaljujte z jemanjem po ustaljenem urniku. Ne vzemite dvojnega odmerka.

*Jemanje s hrano*

Cisteaminijev bitartrat se lahko vzame s kislim sadnim sokom ali vodo.

Cisteaminijevega bitartrata se ne sme jemati skupaj s hrano, bogato z maščobami ali beljakovinami, ali z zamrznjeno hrano, kot je sladoled. Bolniki naj se poskušajo dosledno izogniti obrokom in mlečnim izdelkom najmanj 1 uro pred in 1 uro po uporabi zdravila PROCYSBI. Če to ni mogoče, lahko v uri pred in po uporabi zdravila PROCYSBI zaužijejo majhno količino hrane (~ 100 gramov in po možnosti ogljikove hidrate). Pomembno je, da se zdravilo PROCYSBI jemlje dalj časa na dosleden in ponovljiv način glede na obroke hrane (glejte poglavje 5.2).

Pri pediatričnih bolnikih do približno 6. leta starosti, pri katerih obstaja nevarnost aspiracije, je treba trde kapsule odpreti in vsebino stresti na spodaj navedeno hrano ali tekočino.

*Stresanje na hrano*

Kapsule za jutranji ali večerni odmerek je treba odpreti in vsebino stresti na približno 100 gramov jabolčne čežane ali jagodnega želeja. Na rahlo vmešajte vsebino v mehko hrano, tako da dobite mešanico zrn cisteamina in hrane. Pojesti je treba celotno količino mešanice. Nato lahko spijete 250 ml primerne kisle tekočine – sadnega soka (npr. pomarančni sok ali kateri koli kisli sadni sok) ali vode. Pripravljeno mešanico je treba pojesti v 2 urah in jo je treba po pripravi do uporabe hraniti v hladilniku.

*Dajanje zdravila po sondi za hranjenje*

Kapsule za jutranji ali večerni odmerek je treba odpreti in vsebino stresti na približno 100 gramov jabolčne čežane ali jagodnega želeja. Na rahlo vmešajte vsebino v mehko hrano, tako da dobite mešanico zrn cisteamina in hrane. Mešanico je nato treba dati po gastrostomi, nazogastrični sondi ali gastrojejuno anastomozi. Pripravljeno mešanico je treba dati v 2 urah in se jo lahko po pripravi do uporabe hrani v hladilniku.

*Stresanje v pomarančni sok ali kateri koli kisel sadni sok ali vodo*

Kapsule za jutranji ali večerni odmerek je treba odpreti in vsebino stresti v 100 do 150 ml kislega sadnega soka ali vode. Odmerek se lahko daje na naslednje načine:

* 1. možnost/brizga: rahlo mešajte 5 minut in nato mešanico zrn cisteamina in kislega sadnega soka ali vode potegnite v brizgo za odmerjanje;
* 2. možnost/skodelica: 5 minut rahlo mešajte v skodelici ali 5 minut nežno stresajte v pokriti skodelici (npr. v otroški steklenički). Popijte mešanico zrn cisteamina in kislega sadnega soka ali vode.

Pripravljeno mešanico je treba dati (popiti) v 30 minutah in jo je treba po pripravi do uporabe hraniti v hladilniku.

**4.3 Kontraindikacije**

* Preobčutljivost na učinkovino, katero koli obliko cisteamina (merkaptamina) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
* Preobčutljivost na penicilamin.
* Dojenje.

**4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Uporaba odmerkov, večjih od 1,95 g/m2/dan, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Ni dokazano, da bi peroralna aplikacija cisteamina preprečevala nalaganje cistinskih kristalov v očesu. Kadar se v ta namen uporablja raztopina cisteamina za oči, je zato treba s to terapijo nadaljevati.

Ob ugotovljeni ali načrtovani nosečnosti je treba ponovno skrbno pretehtati odločitev za zdravljenje, bolnico pa seznaniti z možnim tveganjem teratogenosti cisteamina (glejte poglavje 4.6).

Otrokom, mlajšim od približno 6 let, ne smete dajati celih kapsul zdravila PROCYSBI zaradi tveganja aspiracije (glejte poglavje 4.2).

Koža

Pri bolnikih, zdravljenih z velikimi odmerki cisteaminijevega bitartrata s takojšnjim sproščanjem ali drugimi cisteaminovimi solmi, so poročali o resnih kožnih lezijah, ki so se izboljšale po zmanjšanju odmerka cisteamina. Zdravniki morajo redno spremljati kožo in kosti bolnikov, ki prejemajo cisteamin.

Če se pojavijo spremembe na koži ali kosteh, je treba zmanjšati odmerek cisteamina ali prekiniti zdravljenje. Zdravljenje se lahko ponovno uvede pod strogim nadzorom in pri manjšem odmerku, ki se ga nato počasi prilagodi na primeren terapevtski odmerek (glejte poglavje 4.2). Če se razvije hud kožni izpuščaj, na primer bulozni multiformni eritem ali toksična epidermalna nekroliza, se cisteamina ne sme ponovno uporabiti (glejte poglavje 4.8).

Prebavila

Pri bolnikih, ki so prejemali cisteaminijev bitartrat s takojšnjim sproščanjem, so poročali o razjedah in krvavitvah v prebavilih. Zdravniki morajo biti pozorni na znake razjed in krvavitev ter morajo bolnike in/ali njihove skrbnike poučiti o znakih in simptomih resne gastrointestinalne toksičnosti ter o tem, kaj storiti, če jih opazijo.

Prebavni simptomi, ki so jih povezali s cisteaminom, vključujejo navzeo, bruhanje, anoreksijo in bolečine v trebuhu.

Strikture ileocekalnega predela in debelega črevesa (fibrozirajoča kolonopatija) so najprej opazili pri bolnikih s cistično fibrozo, ki so prejemali velike odmerke encimov trebušne slinavke v tabletah z enterično oblogo iz kopolimera metakrilne kisline in etilakrilata (1:1), ki je ena od pomožnih snovi zdravila PROCYSBI. Zato je treba ob neobičajnih trebušnih simptomih ali spremembah trebušnih simptomov preventivno obiskati zdravnika, da se izključi možnost fibrozirajoče kolonopatije.

Osrednje živčevje

S cisteaminom so povezani simptomi osrednjega živčevja, kot so epileptični napadi, letargija, somnolenca, depresija in encefalopatija. Če se razvijejo simptomi osrednjega živčevja, je treba bolnika natančno pregledati in ustrezno prilagoditi odmerek. Dokler se ne ugotovi, kakšni so vplivi cisteamina na bolnikove umske sposobnosti, se mora ta izogniti dejavnostim, ki bi lahko bile nevarne (glejte poglavje 4.7).

Levkopenija in nenormalno delovanje jeter

Cisteamin so občasno povezali z reverzibilno levkopenijo in nenormalnim delovanjem jeter. Zato je treba spremljati krvno sliko in delovanje jeter.

Benigna intrakranialna hipertenzija

V povezavi z uporabo cisteaminijevega bitartrata so poročali o benigni intrakranialni hipertenziji (cerebralnem psevdotumorju) in/ali papiloedemu, ki sta se popravila z dodatnim zdravljenjem z diuretiki (izkušnje s cisteaminijevim bitartratom s takojšnjim sproščanjem v obdobju trženja). Zdravniki morajo bolnikom naročiti, naj poročajo o katerem koli od naslednjih simptomov: glavobol, tinitus, omotica, navzea, diplopija, zamegljen vid, izguba vida, bolečina za očesom ali bolečina ob premikanju očesa. Da bi preprečili izgubo vida, so potrebni redni pregledi oči za zgodnje odkrivanje te bolezni in pravočasno zdravljenje, če se bolezen pojavi.

Pomembne informacije o nekaterih pomožnih snoveh zdravila PROCYSBI

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar pomeni, da praktično ne vsebuje natrija.

**4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Ni izključeno, da je cisteamin klinično pomemben induktor encimov CYP, zaviralec P‑glikoproteina in BCRP v črevesju ter zaviralec jetrnih privzemnih prenašalcev (OATP1B1, OATP1B3 in OCT1).

Sočasna uporaba s terapijami za nadomeščanje elektrolitov in mineralov

Cisteamin se lahko uporablja skupaj s terapijo za nadomeščanje elektrolitov (razen z bikarbonati) in mineralov, ki je potrebna za obvladovanje Fanconijevega sindroma, ter tudi z vitaminom D in ščitničnimi hormoni. Bikarbonat je treba uporabiti vsaj eno uro pred ali eno uro po zaužitju zdravila PROCYSBI, da se prepreči morebitno prehitro sproščanje cisteamina.

Pri nekaterih bolnikih sta bila sočasno uporabljena indometacin in cisteamin. Pri bolnikih s presajenimi ledvicami so se skupaj s cisteaminom uporabljala tudi zdravila za preprečevanje zavrnitvene reakcije.

Sočasna uporaba zaviralca protonske črpalke omeprazola in zdravila PROCYSBI *in vivo* ni pokazala vpliva na izpostavljenost cisteaminijevemu bitartratu.

**4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Nosečnost

Ni ustreznih podatkov o uporabi cisteamina pri nosečnicah. V študijah na živalih je bila ugotovljena reproduktivna toksičnost, vključno s teratogenezo (glejte poglavje 5.3). Potencialno tveganje za človeka ni znano. Vpliv nezdravljene cistinoze na nosečnost prav tako ni znan. Zato cisteaminijevega bitartrata ne smete uporabljati med nosečnostjo, zlasti pa ne v prvem trimesečju, razen če to ni absolutno nujno (glejte poglavje 4.4).

Ob ugotovljeni ali načrtovani nosečnosti je treba ponovno skrbno pretehtati odločitev za zdravljenje, bolnico pa seznaniti z možnim tveganjem teratogenosti cisteamina.

Dojenje

Ni znano, ali se cisteamin izloča v materino mleko. Vendar pa je glede na rezultate študij na živalih pri doječih samicah in novorojenih mladičih (glejte poglavje 5.3) dojenje pri ženskah, ki jemljejo zdravilo PROCYSBI, kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

V študijah na živalih so opazili vpliv na plodnost (glejte poglavje 5.3). Pri moških bolnikih s cistinozo so poročali o azoospermiji.

**4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Cisteamin ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Cisteamin lahko povzroča zaspanost. Ob uvedbi terapije se bolniki ne bi smeli ukvarjati s potencialno nevarnimi dejavnostmi, vse dokler ni pojasnjen učinek, ki ga ima zdravilo na posameznega bolnika.

**4.8 Neželeni učinki**

Povzetek varnostnega profila

Pri farmacevtski obliki cisteaminijevega bitartrata s takojšnjim sproščanjem je neželene učinke mogoče pričakovati pri približno 35 % bolnikov. Neželeni učinki običajno prizadenejo prebavila in osrednje živčevje. Kadar se ti učinki pojavijo ob uvedbi zdravljenja s cisteaminom, lahko začasna prekinitev in ponovno postopno uvajanje zdravljenja učinkovito izboljšata toleranco.

V kliničnih študijah z zdravimi prostovoljci so bili najpogostejši neželeni učinki zelo pogosti prebavni simptomi (16 %), ki so se največkrat pojavili samo enkrat in so bili blagi ali zmerni. Profil neželenih učinkov, povezanih z boleznimi prebavil (driska in bolečine v trebuhu), pri zdravih posameznikih je bil podoben kot pri bolnikih.

Preglednica z neželenimi učinki

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena po naslednjih kriterijih: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

| **Organski sistem MedDRA** | ***Pogostnost:* neželeni učinek** |
| --- | --- |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | *Občasni:* levkopenija |
| Bolezni imunskega sistema | *Občasni:* anafilaktična reakcija |
| Presnovne in prehranske motnje | *Zelo pogosti:* anoreksija |
| Psihiatrične motnje | *Občasni:* živčnost, halucinacije |
| Bolezni živčevja | *Pogosti:* glavobol, encefalopatija |
| *Občasni:* zaspanost, krči |
| Bolezni prebavil | *Zelo pogosti:* bruhanje, slabost, driska |
| *Pogosti:* bolečine v trebuhu, ustni zadah, dispepsija, gastroenteritis |
| *Občasni:* gastrointestinalne razjede |
| Bolezni kože in podkožja | *Pogosti:* nenormalen vonj kože, izpuščaj |
| *Občasni:* spremembe barve las, kožne strije, nežna koža, ki se zlahka poškoduje (moluskoidni psevdotumor na komolcih) |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | *Občasni:* hiperekstenzija sklepov, bolečine v spodnjih udih, genu valgum, osteopenija, kompresijska fraktura, skolioza |
| Bolezni sečil | *Občasni:* nefrotski sindrom |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | *Zelo pogosti:* letargija, pireksija |
| *Pogosti:* oslabelost |
| Preiskave | *Pogosti:* nenormalni testi delovanja jeter |

Opis izbranih neželenih učinkov

*Izkušnje iz kliničnih študij z zdravilom PROCYSBI*

V kliničnih študijah, v katerih so primerjali zdravilo PROCYSBI s cisteaminijevim bitartratom s takojšnjim sproščanjem, so pri tretjini bolnikov opazili zelo pogoste bolezni prebavil (navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu). Zabeležili so tudi pogoste bolezni živčevja (glavobol, somnolenca in letargija) ter pogoste splošne težave (astenija).

*Izkušnje s cisteaminijevim bitartratom s takojšnjim sproščanjem v obdobju trženja*

Pri uporabi cisteaminijevega bitartrata s takojšnjim sproščanjem so poročali o benigni intrakranialni hipertenziji (cerebralnem psevdotumorju) s papiloedemom; kožnih lezijah, moluskoidnih psevdotumorjih, kožnih strijah, nežni koži, ki se zlahka poškoduje; hiperekstenziji sklepov, bolečinah v spodnjih udih, deformaciji *genu valgum*, osteopeniji, kompresijski frakturi in skoliozi (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o dveh primerih nefrotskega sindroma, ki se je pojavil v 6 mesecih po začetku zdravljenja in se je po prekinitvi zdravljenja postopoma izboljšal. S histološko preiskavo je bil v enem primeru ugotovljen glomerulonefritis presajene ledvice, v drugem pa intersticijski nefritis, ki je bil posledica preobčutljivosti.

Pri otrocih, kronično zdravljenih z velikimi odmerki različnih oblik cisteamina (cisteaminijev klorhidrat ali cistamin ali cisteaminijev bitartrat), večinoma večjimi od maksimalnega odmerka 1,95 g/m2/dan, so poročali o nekaj primerih sindroma, podobnega Ehlers-Danlosovemu, na komolcih. V nekaterih primerih so bile te kožne lezije povezane s kožnimi strijami in lezijami kosti, ki so jih najprej opazili pri rentgenskem slikanju. Kostne bolezni, o katerih so poročali, so bile genu valgum, bolečine v spodnjih udih in hiperekstenzija sklepov, osteopenija, kompresijske frakture in skolioza. V tistih nekaj primerih, pri katerih so opravili histopatološko preiskavo kože, so rezultati kazali na angioendoteliomatozo. En bolnik je pozneje umrl zaradi akutne možganske ishemije z izrazito vaskulopatijo. Pri nekaterih bolnikih so se kožne lezije na komolcih po zmanjšanju odmerka cisteamina s takojšnjim sproščanjem izboljšale (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Preveliko odmerjanje**

Preveliko odmerjanje cisteamina lahko povzroči progresivno letargijo.

Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba uvesti ustrezno respiratorno in kardiovaskularno podporno zdravljenje. Specifično protisredstvo ni znano. Ni znano, ali se cisteamin odstrani s hemodializo.

**5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16AA04.

Cisteamin je najpreprostejši stabilni aminotiol ter produkt razgradnje aminokisline cisteina. Znotraj lizosomov sodeluje v reakciji izmenjave tiola in disulfida, pri kateri se cistin pretvori v cistein in mešani disulfid cisteina ter cisteamina, ki lahko zapustita lizosom pri bolnikih s cistinozo.

Pri zdravih posameznikih je koncentracija cistina v belih krvnih celicah < 0,2, pri osebah, heterozigotnih za cistinozo, pa je običajno nižja od 1 nmol hemicistina/mg beljakovin, izmerjeno z uporabo testa mešanih levkocitov. Posamezniki s cistinozo imajo vrednosti cistina v belih krvnih celicah višje od 2 nmol hemicistina/mg beljakovin.

Pri teh bolnikih je treba spremljati vrednosti cistina v belih krvnih celicah, da se določi ustrezen odmerek, pri čemer se koncentracija izmeri 30 minut po zaužitju zdravila PROCYSBI.

V ključni randomizirani navzkrižni farmakokinetični in farmakodinamični študiji 3. faze (ki je bila hkrati sploh prva randomizirana študija s cisteaminijevim bitartratom s takojšnjim sproščanjem) so ugotovili, da so se pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo PROCYSBI vsakih 12 ur (Q12H), v stanju dinamičnega ravnovesja vrednosti cistina v belih krvnih celicah zniževale podobno kot vrednosti cisteaminijevega bitartrata s takojšnjim sproščanjem, ki se daje na 6 ur (Q6H). Randomizirali so triinštirideset (43) bolnikov; sedemindvajset (27) otrok (starih od 6 do 12 let), petnajst (15) mladostnikov (starih od 12 do 21 let) in enega (1) odraslega s cistinozo in nativno ledvično funkcijo glede na ocenjeno hitrost glomerulne filtracije (GFR) (popravljeno glede na površino telesa) > 30 ml/minuto/1,73 m2. Od teh triinštiridesetih (43) bolnikov sta dva (2) posameznika, brat in sestra, na koncu prvega obdobja navzkrižnega preskušanja prekinila zdravljenje zaradi predhodno načrtovane operacije enega (1) od njiju; študijo je dokončalo enainštirideset (41) bolnikov. Dva (2) bolnika so izključili iz analize po protokolu, ker so se njune vrednosti cistina v belih krvnih celicah med zdravljenjem s cisteaminom s takojšnjim sproščanjem zvišale nad 2 nmol hemicistina/mg beljakovin. V končno primarno analizo učinkovitosti po protokolu so vključili devetintrideset (39) bolnikov.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Populacija po protokolu (Per Protocol – PP, N = 39)** | | |
|  | Cisteaminijev bitartrat  s takojšnjim sproščanjem | PROCYSBI |
| Vrednost cistina v belih krvnih celicah  (povprečje najmanjših kvadratov ± SN) v nmol hemicistina/mg beljakovin\* | 0,44 ± 0,05 | 0,51 ± 0,05 |
| Učinek zdravljenja  (povprečje najmanjših kvadratov ± SN; 95,8‑odstotni IZ; p-vrednost) | 0,08 ± 0,03; 0,01 do 0,15; < 0,0001 | |
| **Populacija vseh bolnikov, ki jih je bilo mogoče ovrednotiti (ITT, N = 41)** | | |
|  | Cisteaminijev bitartrat  s takojšnjim sproščanjem | PROCYSBI |
| Vrednost cistina v belih krvnih celicah  (povprečje najmanjših kvadratov ± SN) v nmol hemicistina/mg beljakovin\* | 0,74 ± 0,14 | 0,53 ± 0,14 |
| Učinek zdravljenja  (povprečje najmanjših kvadratov ± SN; 95,8‑odstotni IZ; p-vrednost) | −0,21 ± 0,14; −0,48 do 0,06; < 0,001 | |

\* izmerjeno z uporabo testa mešanih levkocitov

Štirideset od enainštiridesetih (40/41) bolnikov, ki so zaključili ključno študijo 3. faze, je nato sodelovalo v prospektivni študiji z zdravilom PROCYSBI, ki je bila odprta, dokler jim zdravila ni lahko predpisal njihov zdravnik. V tej študiji je bila koncentracija cistina v belih krvnih celicah, izmerjena z uporabo testa mešanih levkocitov, v povprečju ves čas pod optimalnim nadzorom pri < 1 nmol hemicistina/mg beljakovin. Ocenjena hitrost glomerulne filtracije (eGFR) je pri proučevani populaciji ves čas ostala enaka.

**5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Absorpcija

Relativna biološka uporabnost je v primerjavi s cisteaminom s takojšnjim sproščanjem približno 125‑odstotna.

Hrana zmanjša absorpcijo zdravila PROCYSBI, če se jo zaužije 30 minut pred odmerkom (približno 35 % manjša izpostavljenost) ali 30 minut po odmerku zdravila (približno 16 oziroma 45 % manjša izpostavljenost pri celih oziroma odprtih kapsulah). Uživanje hrane dve uri po uporabi zdravila PROCYSBI ni vplivalo na njegovo absorpcijo.

Porazdelitev

*In vitro* se na beljakovine v plazmi, zlasti na albumin, veže približno 54 % cisteamina ne glede na to, ali so koncentracije zdravila v plazmi nad terapevtsko ravnijo.

Biotransformacija

Pri štirih bolnikih se je izločanje cisteamina v nespremenjeni obliki z urinom gibalo med 0,3 % in 1,7 % celotnega dnevnega odmerka; večina cisteamina se izloča v obliki sulfata.

Podatki *in vitro* kažejo, da se cisteaminijev bitartrat verjetno presnavlja z različnimi encimi CYP, vključno s CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP2E1. Encima CYP2A6 in CYP3A4 v eksperimentalnih pogojih nista sodelovala pri presnavljanju cisteaminijevega bitartrata.

Izločanje

Končni razpolovni čas cisteaminijevega bitartrata je približno 4 ure.

Cisteaminijev bitartrat *in vitro* ne zavira encimov CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 in CYP3A4.

*In vitro*: cisteaminijev bitartrat je substrat P‑glikoproteina in OCT2, ni pa substrat BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 in OCT1. Cisteaminijev bitartrat ni zaviralec OAT1, OAT3 in OCT2.

Posebne skupine bolnikov

Farmakokinetike cisteaminijevega bitartrata pri posebnih skupinah bolnikov niso proučevali.

**5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V objavljenih študijah genotoksičnosti cisteamina so poročali o pojavu kromosomskih aberacij pri gojenih vrstah evkariontskih celic. V posebnih študijah s cisteaminom Amesov test ni potrdil mutagenega učinka, enako kot tudi test mikrojeder pri miših ni potrdil klastogenosti. Opravljen je bil bakterijski test povratnih mutacij (»Amesov test«) s cisteaminijevim bitartratom, ki se uporablja za zdravilo PROCYSBI, v katerem cisteaminijev bitartrat ni pokazal mutagenega učinka.

Študije reprodukcije so pokazale embriofetotoksične učinke (resorpcije in izgube po implantaciji) pri podganah v odmerku 100 mg/kg/dan in pri kuncih, ki so dobivali cisteamin v odmerku 50 mg/kg/dan. Teratogene učinke so opazili pri podganah, ki so dobivale cisteamin v odmerkih 100 mg/kg/dan v obdobju organogeneze.

To pri podganah pomeni 0,6 g/m2/dan, kar je malo manj kot polovica priporočenega kliničnega vzdrževalnega odmerka cisteamina, tj. 1,3 g/m2/dan. Zmanjšanje plodnosti pri podganah so opazili pri 375 mg/kg/dan, tj. pri odmerku, pri katerem je prišlo do zastoja v porastu telesne mase. Pri tem odmerku sta se zmanjšala tudi prirastek telesne mase in preživetje mladičev v obdobju laktacije. Veliki odmerki cisteamina zmanjšujejo sposobnost samic, da v obdobju laktacije prehranjujejo svoje mladiče. Enkratni odmerki zdravila pri živalih zavirajo izločanje prolaktina.

Cisteamin je pri novorojenih podganah povzročil nastanek sive mrene.

Veliki odmerki cisteamina, bodisi peroralni ali parenteralni, povzročajo razjede na dvanajstniku pri podganah in miših, ne pa tudi pri opicah. Eksperimentalno dajanje zdravila je pri mnogih vrstah živali povzročilo znižanje vrednosti somatostatina. Posledice tega za klinično uporabo zdravila niso znane.

Študij kancerogenosti z gastrorezistentnimi trdimi kapsulami cisteaminijevega bitartrata niso izvedli.

**6. FARMACEVTSKI PODATKI**

**6.1 Seznam pomožnih snovi**

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza

kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1:1)

hipromeloza

smukec

trietilcitrat

natrijev lavrilsulfat

Ovojnica kapsule

želatina

titanov dioksid (E171)

indigotin (E132)

Črnilo za tisk

šelak

povidon K-17

titanov dioksid (E171)

**6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

**6.3 Rok uporabnosti**

24 mesecev

Rok uporabnosti po odprtju: 30 dni.

**6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C ‑ 8 °C). Ne zamrzujte.

Po odprtju shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

**6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PROCYSBI 25 mg trda kapsula

50 ml bela plastenka iz polietilena visoke gostote, ki vsebuje 60 kapsul, skupaj z enim sušilnim valjčkom 2 v 1 in enim valjčkom za absorpcijo kisika, ter ima polipropilensko zaporko, varno za otroke.

Vsaka plastenka vsebuje dva plastična valjčka, ki zagotavljata dodatno zaščito pred vlago in zrakom.

Med uporabo naj oba valjčka ostaneta v posamezni plastenki. Po uporabi lahko valjčka odvržete skupaj s plastenko.

PROCYSBI 75 mg trda kapsula

400 ml bela plastenka iz polietilena visoke gostote, ki vsebuje 250 kapsul, skupaj z enim sušilnim valjčkom 2 v 1 in dvema valjčkoma za absorpcijo kisika, ter ima polipropilensko zaporko, varno za otroke.

Vsaka plastenka vsebuje tri plastične valjčke, ki zagotavljajo dodatno zaščito pred vlago in zrakom.

Med uporabo naj vsi trije valjčki ostanejo v posamezni plastenki. Po uporabi lahko valjčke odvržete skupaj s plastenko.

**6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

PROCYSBI 25 mg trda kapsula

EU/1/13/861/001

PROCYSBI 75 mg trda kapsula

EU/1/13/861/002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 06. september 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 26 Julij 2018

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

**PRILOGA II**

**A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Italija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

* **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

* **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

* na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
* ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
* **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora, preden da zdravilo v promet, pripraviti izobraževalni paket za vse zdravnike, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo PROCYSBI.

Izobraževalni paket bo namenjen povečanju ozaveščenosti o pomembnih ugotovljenih in možnih tveganjih ter tudi o pravilni izbiri bolnikov, potrebi po titraciji odmerka in spremljanju bolnikov.

Izobraževalni paket za zdravnike mora vsebovati varnostni kontrolni seznam, povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo.

V varnostnem kontrolnem seznamu mora biti izpostavljeno naslednje:

* tveganje za teratogenost in pomembni ukrepi za zmanjšanje tveganja:
  + - ženske v rodni dobi je treba seznaniti s tveganjem za teratogenost;
    - ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja opraviti test nosečnosti, ki mora biti negativen;
    - ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem uporabljajo primerno kontracepcijsko metodo;
    - ženske v rodni dobi je treba opozoriti, da morajo v primeru zanositve v času zdravljenja o tem obvestiti svojega zdravnika;
* tveganje za fibrozirajočo kolonopatijo in pomembni ukrepi za zmanjšanje tveganja:
  + - bolnike je treba seznaniti z možnim tveganjem za fibrozirajočo kolonopatijo;
    - bolnike je treba poučiti o znakih in simptomih fibrozirajoče kolonopatije, o katerih morajo poročati svojemu zdravniku, če jih opazijo;
* smernice za pravilno izbiro bolnikov in titracijo odmerka;
* potrebo po spremljanju koncentracij cistina v belih krvnih celicah, krvne slike in delovanja jeter;
* potrebo po rednem spremljanju kože in rentgenskem slikanju kosti, kadar je to potrebno;
* potrebo po tem, da se bolnike seznani:
  + - z načinom dajanja in časovnim razporedom jemanja zdravila;
    - s potrebo po posvetu z zdravnikom v primeru naslednjih dogodkov:
      * težave s kožo ali spremembe na koži;
      * spremembe glede na običajno odvajanje blata;
      * letargija, zaspanost, depresija, krči;
      * kakršen koli sum na nosečnost.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora pred razdelitvijo izobraževalnega paketa o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva, skupaj z načrtom sporočanja, dogovoriti z nacionalnim pristojnim organom.

**PRILOGA III**

**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

A. OZNAČEVANJE

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

PROCYSBI 25 mg gastrorezistentne trde kapsule

cisteamin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 25 mg cisteamina (v obliki merkaptaminijevega bitartrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

gastrorezistentna trda kapsula

60 kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Zavrzite 30 dni po odprtju zaščitne folije.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Po odprtju shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/13/861/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

PROCYSBI 25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

PROCYSBI 75 mg gastrorezistentne trde kapsule

cisteamin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 75 mg cisteamina (v obliki merkaptaminijevega bitartrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

gastrorezistentna trda kapsula

250 kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Zavrzite 30 dni po odprtju zaščitne folije.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Po odprtju shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/13/861/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

PROCYSBI 75 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**PLASTENKA**

**1. IME ZDRAVILA**

PROCYSBI 25 mg gastrorezistentne trde kapsule

cisteamin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 25 mg cisteamina (v obliki merkaptaminijevega bitartrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

gastrorezistentna trda kapsula

60 kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Zavrzite 30 dni po odprtju zaščitne folije.

Datum odprtja:

Uporabite do:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Po odprtju shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/13/861/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**PLASTENKA**

**1. IME ZDRAVILA**

PROCYSBI 75 mg gastrorezistentne trde kapsule

cisteamin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 75 mg cisteamina (v obliki merkaptaminijevega bitartrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

gastrorezistentna trda kapsula

250 kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Zavrzite 30 dni po odprtju zaščitne folije.

Datum odprtja:

Uporabite do:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Po odprtju shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/13/861/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:

B. NAVODILO ZA UPORABO

**Navodilo za uporabo**

**PROCYSBI 25 mg gastrorezistentne trde kapsule**

**PROCYSBI 75 mg gastrorezistentne trde kapsule**

cisteamin (merkaptaminijev bitartrat)

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.

- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.

- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

**Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo PROCYSBI in za kaj ga uporabljamo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PROCYSBI

3. Kako jemati zdravilo PROCYSBI

4. Možni neželeni učinki

5. Shranjevanje zdravila PROCYSBI

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

**1. Kaj je zdravilo PROCYSBI in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo PROCYSBI vsebuje učinkovino cisteamin (imenovan tudi merkaptamin) in se uporablja za zdravljenje nefropatske cistinoze pri otrocih in odraslih. Cistinoza je bolezen, ki prizadene delovanje telesa in za katero je značilno nenormalno kopičenje aminokisline cistina v različnih telesnih organih, npr. ledvicah, očeh, mišicah, trebušni slinavki in možganih. Kopičenje cistina povzroča ledvično okvaro in izločanje čezmernih količin glukoze, beljakovin in elektrolitov. Prizadetost različnih organov se pokaže pri različnih starostih bolnika.

PROCYSBI je zdravilo, ki reagira s cistinom in tako znižuje njegovo raven znotraj celic. Za dosego maksimalnega učinka je treba zdravljenje s cisteaminom uvesti takoj po potrditvi diagnoze cistinoze.

**2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PROCYSBI**

**Ne jemljite zdravila PROCYSBI:**

* če ste alergični na cisteamin (imenovan tudi merkaptamin) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
* če ste alergični na penicilamin;
* če dojite.

**Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila PROCYSBI se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

* Ker peroralna uporaba cisteamina ne preprečuje nalaganja cistinskih kristalov v očesu, morate še naprej uporabljati kapljice za oko s cisteaminom, ki vam jih je predpisal zdravnik.
* Otrokom, mlajšim od 6 let, ne smete dajati celih kapsul cisteamina, saj obstaja nevarnost zadušitve (glejte poglavje 3 Kako jemati zdravilo PROCYSBI – Način uporabe).
* Pri bolnikih, ki jemljejo velike odmerke cisteamina, se lahko pojavijo resne kožne lezije. Vaš zdravnik bo redno spremljal vašo kožo in kosti ter po potrebi zmanjšal odmerek ali prekinil zdravljenje (glejte poglavje 4).
* Pri bolnikih, ki jemljejo cisteamin, se lahko pojavijo želodčne in črevesne razjede ter krvavitve (glejte poglavje 4).
* Pri uporabi cisteamina se lahko pojavijo tudi drugi prebavni simptomi, ki vključujejo siljenje na bruhanje, bruhanje, anoreksijo in bolečine v želodcu. Če se to zgodi, lahko zdravnik prekine zdravljenje in spremeni odmerek.
* Posvetujte se z zdravnikom, če opazite kakršne koli neobičajne simptome želodčnih težav ali spremembe simptomov želodčnih težav.
* Pri uporabi cisteamina se lahko pojavijo simptomi, kot so epileptični napadi, utrujenost, zaspanost, depresija in bolezni možganov (encefalopatija). Če opazite omenjene simptome, se posvetujte z zdravnikom, ki bo prilagodil odmerek.
* Pri uporabi cisteamina se lahko pojavi nenormalno delovanje jeter ali zmanjšanje števila belih krvnih celic (levkopenija). Zdravnik bo redno spremljal vašo krvno sliko in delovanje jeter.
* Zdravnik vas bo spremljal glede benigne intrakranialne hipertenzije (cerebralnega psevdotumorja) in/ali otekanja vidnega živca (papiloedem), ki sta povezana z uporabo cisteamina. Imeli boste redne preglede oči za odkrivanje te bolezni, saj lahko zgodnje zdravljenje prepreči izgubo vida.

**Druga zdravila in zdravilo PROCYSBI**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Če vam zdravnik predpiše bikarbonat, ga ne smete jemati sočasno z zdravilom PROCYSBI; bikarbonat vzemite vsaj eno uro pred ali vsaj eno uro po zaužitju zdravila.

**Zdravilo PROCYSBI skupaj s hrano in pijačo**

Vsaj 1 uro preden vzamete zdravilo PROCYSBI in 1 uro po tem se poskušajte izogibati obrokom, ki so bogati z maščobami ali beljakovinami, ter hrani ali pijači, ki bi lahko zmanjšala kislost v želodcu, na primer mleko ali jogurt. Če to ni mogoče, lahko v eni uri pred in po jemanju zdravila PROCYSBI pojeste majhno količino (približno 100 gramov) hrane (po možnosti ogljikove hidrate, npr. kruh, testenine, sadje).

Kapsulo vzemite s kislo pijačo (na primer pomarančnim sokom ali katerim koli drugim kislim sokom) ali vodo. Za otroke in bolnike, ki imajo težave s požiranjem, glejte poglavje 3 Kako jemati zdravilo PROCYSBI – Način uporabe.

**Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravila ne smete jemati, če ste noseči, še zlasti pa ne v prvem trimesečju. Če načrtujete zanositev ali če zanosite, se nemudoma posvetujte z zdravnikom, ki vam bo svetoval glede prekinitve zdravljenja, saj bi lahko nadaljnje zdravljenje škodilo nerojenemu otroku.

Zdravila ne smete uporabljati, če dojite (glejte poglavje 2 pod »Ne jemljite zdravila PROCYSBI«).

**Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

To zdravilo lahko povzroča zaspanost. Na začetku zdravljenja ne smete upravljati vozil in strojev ali se ukvarjati z nevarnimi dejavnostmi, dokler ne veste, kako zdravilo vpliva na vas.

**Zdravilo PROCYSBI vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

**3. Kako jemati zdravilo PROCYSBI**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek za vas ali vašega otroka bo odvisen od starosti in telesne mase. Ciljni vzdrževalni odmerek je 1,3 g/m2/dan.

**Urnik jemanja zdravila**

Zdravilo jemljite dvakrat na dan, vsakih 12 ur. Za največji učinek zdravila se poskusite izogniti obrokom in mlečnim izdelkom najmanj 1 uro pred in 1 uro po zaužitju zdravila PROCYSBI. Če to ni mogoče, lahko v eni uri pred in po zaužitju zdravila PROCYSBI pojeste majhno količino (približno 100 gramov) hrane (po možnosti ogljikove hidrate, npr. kruh, testenine, sadje).

Pomembno je, da zdravilo PROCYSBI jemljete dalj časa na dosleden način.

Ne povečujte ali zmanjšujte količine zdravila brez odobritve zdravnika.

Običajni skupni odmerek ne sme preseči 1,95 g/m2/dan.

**Trajanje zdravljenja**

Zdravljenje z zdravilom PROCYSBI mora trajati vse življenje po navodilih zdravnika.

**Način uporabe**

Zdravilo lahko jemljete izključno skozi usta.

Da bi zdravilo delovalo pravilno, morate upoštevati naslednje:

- pogoltnite celo kapsulo s kislo pijačo (na primer pomarančnim sokom ali katerim koli drugim kislim sokom) ali vodo. Kapsul ali vsebine kapsul ne zdrobite ali žvečite. Gastrorezistentnih trdih kapsul ne smete dajati otrokom do 6. leta starosti, ker jih morda ne bodo mogli pogoltniti in se lahko zadušijo. Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti cele kapsule, lahko gastrorezistentno trdo kapsulo odprete in vsebino stresete na obrok hrane (na primer jabolčno čežano ali jagodni žele) ali vmešate v kislo pijačo (na primer pomarančni sok ali drug kisli sadni sok) ali vodo. Za podrobna navodila se posvetujte z zdravnikom vašega otroka;

- vaše zdravljenje lahko poleg cisteamina vključuje še enega ali več dodatkov za nadomeščanje pomembnih elektrolitov, ki se izgubljajo skozi ledvice. Pomembno je, da te dodatke jemljete točno po navodilih. Če ste izpustili več odmerkov dodatkov ali če se pojavi oslabelost ali zaspanost, pokličite zdravnika in ga vprašajte za nasvet;

- za določitev ustreznega odmerka zdravila PROCYSBI so potrebni redni krvni testi, s katerimi se izmeri količino cistina v belih krvnih celicah in/ali koncentracijo cisteamina v krvi. Na teste se naročite sami ali pa vas bo naročil vaš zdravnik. Teste je treba opraviti 12,5 ure po večernem odmerku prejšnji dan, tj. 30 minut po zaužitju naslednjega jutranjega odmerka. Redni krvni in urinski testi za merjenje pomembnih elektrolitov v telesu so potrebni tudi zato, ker pomagajo vam oziroma vašemu zdravniku pravilno prilagoditi odmerke omenjenih dodatkov.

**Če ste vzeli večji odmerek zdravila PROCYSBI, kot bi smeli**

Če ste vzeli večji odmerek zdravila PROCYSBI, kot bi smeli, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali urgentnim oddelkom bolnišnice. Postanete lahko zaspani.

**Če ste pozabili vzeti zdravilo PROCYSBI**

Če ste izpustili odmerek zdravila, ga vzemite, kakor hitro je to mogoče. Če do naslednjega odmerka manjkajo manj kot 4 ure, pa izpuščeni odmerek preskočite in nadaljujte z jemanjem po ustaljenem urniku.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

**4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Takoj se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno zdravniško pomoč:**

* hude alergijske reakcije (ki so jih opazili občasno). Poiščite nujno zdravniško pomoč, če opazite katerega koli od naslednjih znakov alergijske reakcije: koprivnica; oteženo dihanje; otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla.

Če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Ker so nekateri od teh neželenih učinkov resni, se posvetujte z zdravnikom o njihovih opozorilnih znakih.

**Pogosti neželeni učinki** (ki lahko prizadenejo največ 1 bolnikaod 10 bolnikov):

* kožni izpuščaj: če opazite kožni izpuščaj, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Morda boste morali začasno prekiniti jemanje zdravila PROCYSBI, dokler izpuščaj ne bo izginil. V primeru hudih izpuščajev lahko zdravnik prekine zdravljenje s cisteaminom;
* krvni testi kažejo nenormalno delovanje jeter. Zdravnik vas bo spremljal v zvezi s tem.

**Občasni neželeni učinki** (ki lahko prizadenejo največ 1 bolnika od 100 bolnikov):

* kožne lezije, kostne lezije in težave s sklepi: zdravljenje z velikimi odmerki cisteamina lahko povzroči razvoj kožnih lezij. Te vključujejo kožne strije (podobne strijam zaradi raztezanja kože), poškodbe kosti (na primer zlomi), deformacije kosti in težave s sklepi. Med uporabo zdravila si pregledujte kožo. O kakršni koli spremembi obvestite zdravnika. Ta vas bo spremljal glede teh težav;
* majhno število belih krvnih celic. Zdravnik vas bo spremljal v zvezi s tem;
* simptomi osrednjega živčevja: pri nekaterih bolnikih, ki so jemali cisteamin, so se pojavili epileptični napadi ali depresija ali pa so postali preveč zaspani (pretirana zaspanost). Če opazite te simptome, se posvetujte z zdravnikom;
* želodčne in črevesne (prebavne) težave: pri bolnikih, ki so jemali cisteamin, so se pojavile razjede in krvavitve. Če se pojavijo bolečine v želodcu, slabost, bruhanje, izguba teka ali bruhanje krvi, se nemudoma posvetujte z zdravnikom;
* pri uporabi cisteamina so poročali o benigni intrakranialni hipertenziji, imenovani tudi cerebralni psevdotumor. To je bolezen, za katero je značilen visok tlak v tekočini, ki obdaja možgane. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če med jemanjem zdravila PROCYSBI opazite katerega koli od naslednjih simptomov: glavobol, zvonjenje oziroma »šumenje« v ušesih, omotica, siljenje na bruhanje, dvojni vid, zamegljen vid, izguba vida, bolečina za očesom ali bolečina ob premikanju očesa. Zdravnik bo opravljal preglede oči, namenjene odkrivanju in zgodnjemu zdravljenju teh težav. Na ta način se bo zmanjšala možnost za izgubo vida.

Drugi neželeni učinki, našteti v nadaljevanju, so navedeni z oceno pogostnosti, s katero se lahko pojavijo pri uporabi zdravila PROCYSBI.

**Zelo pogosti neželeni učinki** (ki lahko prizadenejo več kot 1 bolnika od 10 bolnikov):

* driska
* povišana telesna temperatura
* občutek zaspanosti

**Pogosti neželeni učinki:**

* neprijeten zadah iz ust in telesni vonj
* zgaga
* utrujenost

**Občasni neželeni učinki:**

* bolečine v spodnjih udih
* skolioza (deformacija hrbtenice)
* krhkost kosti
* sprememba barve las
* krči
* živčnost
* halucinacije
* prizadetost ledvic, ki je razvidna iz oteklih okončin in porasta telesne mase

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila PROCYSBI**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na plastenki poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete uporabljati, če je zaščitna folija odprta že več kot 30 dni. Zavrzite odprto plastenko in uporabite novo.

Shranjujte v hladilniku (2 °C ‑ 8 °C). Ne zamrzujte. Po odprtju shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

**6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

**Kaj vsebuje zdravilo PROCYSBI**

* Učinkovina je cisteamin (v obliki merkaptaminijevega bitartrata). Ena gastrorezistentna trda kapsula vsebuje 25 mg ali 75 mg cisteamina.
* Druge sestavine zdravila so:
  + v kapsulah: mikrokristalna celuloza, kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1:1), hipromeloza, smukec, trietilcitrat, natrijev lavrilsulfat;
  + v ovoju kapsul: želatina, titanov dioksid (E171), indigotin (E132);
  + v črnilu za tisk: šelak, povidon (K-17), titanov dioksid (E171).

**Izgled zdravila PROCYSBI in vsebina pakiranja**

* Zdravilo PROCYSBI 25 mg je na voljo v obliki modrih gastrorezistentnih trdih kapsul. Na svetlomodrem pokrovčku je z belim črnilom odtisnjen logotip družbe Raptor, na svetlomodrem osrednjem delu pa je odtisnjena bela oznaka »25 mg«. Bela plastenka vsebuje 60 kapsul. Pokrovček je varen za otroke in ima zaščitno folijo. Vsaka plastenka vsebuje dva plastična valjčka, ki zagotavljata dodatno zaščito pred vlago in zrakom.
* Zdravilo PROCYSBI 75 mg je na voljo v obliki modrih gastrorezistentnih trdih kapsul. Na temnomodrem pokrovčku je z belim črnilom odtisnjen logotip družbe Raptor, na svetlomodrem osrednjem delu pa je odtisnjena bela oznaka »75 mg«. Bela plastenka vsebuje 250 kapsul. Pokrovček je varen za otroke in ima zaščitno folijo. Vsaka plastenka vsebuje tri plastične valjčke, ki zagotavljajo dodatno zaščito pred vlago in zrakom.
* Med uporabo naj valjčki ostanejo v posamezni plastenki. Po uporabi lahko valjčke odvržete skupaj s plastenko.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

**Izdelovalec**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

|  |  |
| --- | --- |
| **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 |

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.