

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 gastroresistentne kõvakapsel

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 25 mg tsüsteamiini (merkaptamiinbitartraadina).

PROCYSBI 75 mg gastroresistentne kõvakapsel

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 75 mg tsüsteamiini (merkaptamiinbitartraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne kõvakapsel.

PROCYSBI 25 mg gastroresistentne kõvakapsel

Helesinised kõvakapslid suurusega 3 (15,9 x 5,8 mm), millele on valge tindiga trükitud „25 mg”, ja helesinine kapslikaas, millele on valge tindiga trükitud „PRO“.

PROCYSBI 75 mg gastroresistentne kõvakapsel

Helesinised kõvakapslid suurusega 0 (21,7 x 7,6 mm), 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 tsüstiinisaldust, on ravi eesmärk hoida vereplasma tsüsteamiinisaldus 30 minutit pärast manustamist $> 0,1$ mg/l. Määramise ajastamine: PROCYSBI tuleb manustada iga 12 tunni järel. Tsüsteamiinisalduse määramine leukotsüütides ja/või tsüsteamiinisalduse 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 vabastavalt 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 $1,95 \text{ g/m}^2$ ööpäevas. Annuseid üle $1,95 \text{ g/m}^2$ ööpäevas, ei ole soovitatav kasutada (vt lõik 4.4).

Patsientidel, kes viiakse toimeainet kiiresti vabastavalt tsüsteamiinbitartraadilt üle ravile PROCYSBIga, tuleb määrata leukotsüütide tsüstiinisaldus 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 eesmärgsääilitusannusega. Eesmärgsääilitusannus on $1,3 \text{ g/m}^2$ ööpäevas, mis manustatakse kahe üksikannusena iga 12 tunni järel (vt allolev tabel 1). Annust tuleb suurendada juhul, kui patsiendi taluvus ravimi suhtes on adekvaatne ja tsüsteamiinisaldus leukotsüütides on $> 1 \text{ nmol hemitsüstiini/mg}$ valgu kohta (määratuna erinevate leukotsüütide analüüsimisega). Tsüsteamiini maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on $1,95 \text{ g/m}^2$ ööpäevas. Annuseid üle $1,95 \text{ g/m}^2$ ööpäevas ei ole soovitatav kasutada (vt lõik 4.4).

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

Esmakordselt diagnoositud lapsed

Eesmärgsääilitusannust $1,3 \text{ g/m}^2$ ööpäevas võib kohandada vastavalt allolevale tabelile, milles lisaks kehapiinnale arvestatakse ka kehakaalu.

Tabel 1. Soovitatav annus

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

* Tsüsteamiini sihtkontsentratsiooni saavutamiseks leukotsüütides võib vaja minna suuremat annust.

Annuseid üle $1,95 \text{ g/m}^2$ ööpäevas ei ole soovitatav kasutada.

Vahelejäänud annused

Vahelejäänud annus tuleb võtta niipea kui võimalik. Kui järgmise ettenähtud annuse võtmiseni on alla 4 tunni, siis tuleb vahelejäänud annus võtmata jätta ning jätkata tavapärase annustamisskeemiga. Kahekordset annust ei tohi võtta.

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 taas alustada 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

Suukaudne.

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

Kapsleid ega kapsli sisu ei tohi purustada ega närida.

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 on kirjeldatud lõigus 6.6.

Ravimpreparaadi juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

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 taas alustada 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 taas alustada (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 kumise, 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.

PROCYSBI sisaldab naatriumi

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. Neerutrapiantaadiga 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

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised tuleb teavitada teratogeensuse riskist ja soovitada kasutada ravi ajal sobivat rasestumisvastast vahendit. Enne ravi alustamist tuleb teha rasedustest ja kinnitada negatiivne tulemus.

Rasedus

Piisavad andmed tsüsteamiini kasutamise kohta rasedatel puuduvad. Loomkatsetes on ilmnunud 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.

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 azoospermias.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tsüsteamiin mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise 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 ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kõrvaltoimed

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

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

4.9 Üleannustamine

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, aminohapped ja nende derivaadid, ATC-kood: A16AA04.

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

Tervetel ja tsüstinoosi suhtes heterosügootsetel indiviididel on tsüsteiinisaldus leukotsüütides vastavalt < 0,2 ja tavaliselt alla 1 nmol hemsüsteiini/mg valgu kohta, määratuna erinevate

leukotsüütide analüüsimisega. Tsüstinoosiga patsientidel on tsüstiinisaldus leukotsüütides üle 2 nmol hemitsüstiini/mg valgu kohta.

Tsüstinoosiga patsientidel jälgitakse leukotsüütide tsüstiinisaldust 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 tsüstiinisalduse 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 (korregeeritud kehapinnaga) hinnatud neerufunktsioon > 30 ml/minutis / 1,73 kehapinna m² kohta. Neist 43 patsiendist katkestasid kaks (2) öde-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 tsüstiinisaldus leukotsüütides suurenes toimeainet kiiresti vabastava tsüsteamiinravi perioodil üle 2 nmol hemitsüstiini/mg valgu kohta. 39 patsienti kaasati lõplikku protokollijärgsesse analüüsi.

Tabel 3. Leukotsüütide tsüstiinisalduse võrdlus pärast toimeainet kiiresti vabastava tsüsteamiinbitartraadi ja PROCYSBI manustamist

Tsüstiiniinbitartraat ja PROCYSBI manustamist		
Protokollijärgne (PP) populatsioon (N = 39)		
	Toimeainet kiiresti vabastav tsüsteamiinbitartraat	PROCYSBI
Tsüstiiniisisaldus 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
Tsüstiiniisisaldus 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 tsüstiinisaldus, 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 erituvat 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 Ames testis ega klastogeenset toimet hiire mikronukleuse testis. PROCYSBI sisalduva tsüsteamiinbitartraadiga on läbi viidud bakteriaalse pöördmutatsiooni uuring („Ames test”), milles tsüsteamiinbitartraadil ei leitud mutageenseid toimeid.

Reproduktsiooniuringud 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
trietüülsitraat
naatriumlaaurüülsulfaat

Kapsli kest

želatiin
titaandioksiid (E171)
indigokarmiin (E132)

Trükitint

šellak
povidoon K-17
titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat
Pärast pakendi esmakordset avamist: 30 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PROCYSBI 25 mg gastroresistentne kõvakapsel

50 ml valge HDPE pudel, mis sisaldab 60 gastroresistentset kõvakapslit 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 gastroresistentne kõvakapsel

400 ml valge HDPE pudel, mis sisaldab 250 gastroresistentset kõvakapslit 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 ja käsitlemiseks

Käsitlemine

Puistamine toidule

Õhtuseks või hommikuseks annustamiseks ettenähtud kapslid avatakse ning nende sisu puistatakse ligikaudu 100 grammile õunamoosile või puuviljamoosile. 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 apelsinimahla või mõni muu hapu puuviljamahl) või vett. Segatud toit tuleb ära süüa 2 tunni jooksul pärast valmistamist ning seda võib valmistamisest kuni söömiseni hoida külmkapis.

Manustamine toitmissondi kaudu

Õhtuseks või hommikuseks annustamiseks ettenähtud kapslid avatakse ning nende sisu puistatakse ligikaudu 100 grammile õunamoosile või puuviljamoosile. Kapsli sisu segatakse ettevaatlikult pehme konsistentsiga toitu, saades tsüsteamiinigraanulite ja toidu segu. Segatud toit manustatakse kas sondiga gastrostoomi kaudu, nasogastraalsondi või gastrostoom-jejunostoomi kaudu, kasutades kateetrisüstalt. Enne PROCYSBI manustamist avage gastrostoomi nupp ja kinnitage toitmissond. Nupu puhastamiseks loputage seda 5 ml veega. Tõmmake segatud toit süstlasse. Otse või boolusega toitmissondi kasutamisel on soovitatav kateetrisüstlasse tõmmata kuni 60 ml segatud toitu. Asetage PROCYSBI/õunamoosi/puuviljamoosi segu sisaldava süstla ava toitmissondi avasse ja täitke see täielikult segatud toiduga. Manustamise ajal õrnalt süstlale vajutamine ja toitmissondi horisontaalselt hoidmine võivad aidata vältida ummistumise teket. Ummistumise vältimiseks soovitatakse kasutada ka viskoosset toitu, näiteks õunamoosi või puuviljamoosi, ning manustada kiirusega ligikaudu 10 ml iga 10 sekundi järel, kuni süstal on täiesti tühi. Korra eespool kirjeldatud toimingut, kuni kogu segatud toit on manustatud. Pärast PROCYSBI manustamist tõmmake teise süstlasse 10 ml puuviljamahla või vett ning loputage gastrostoomi, tagamaks et sellesse ei jääks õunamoosi/puuviljamoosi ega graanulite segu jääke. Segatud toit tuleb manustada 2 tunni jooksul pärast valmistamist ning seda võib valmistamisest kuni söömiseni hoida külmkapis. Segatud toidu jääke ei tohi säilitada.

Puistamine apelsinimahla või 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 tõmmake 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 võib valmistamisest kuni manustamiseni hoida külmkapis.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/861/001
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>.

4. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PROCYSBI 75 mg gastroresistentsed graanulid
PROCYSBI 300 mg gastroresistentsed graanulid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

PROCYSBI 75 mg gastroresistentsed graanulid

Üks kotike sisaldab 75 mg tsüsteamiini (merkaptamiinbitartraadina).

PROCYSBI 300 mg gastroresistentsed graanulid

Üks kotike sisaldab 300 mg tsüsteamiini (merkaptamiinbitartraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentsed graanulid.

Valged kuni valkjad graanulid.

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

Patsientide üleviimine toimeainet kiiresti vabastavalt 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 tsüstiinisaldus 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 eesmärgsäilitusannusega. Eesmärgsäilitusannus on 1,3 g/m² ööpäevas, mis manustatakse kahe üksikannusena iga 12 tunni järel (vt allolev tabel 1). Annust tuleb suurendada juhul, kui patsiendi taluvus ravimi suhtes on adekvaatne ja tsüstiinisaldus 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 tsüstiinisalduse vähenemise ravieesmärgid on uuringuspetsiifilised ja erinevatel analüüsidel on erinevaid ravieesmärgid. Seetõttu peavad tervishoiutöötajad lähtuma individuaalsete uuringulaborite esitatud uuringuspetsiifilistest ravieesmärkidest.

Esmakordselt diagnoositud lapsed

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

Tabel 1. Soovitatav annus

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.

Soovitud säilitusannuse tagamiseks võib kaaluda PROCYSBI 25 mg gastroresistentsete kõvakapslite kasutamist.

Vahelejäänud annused

Vahelejäänud annus tuleb võtta niipea kui võimalik. Kui järgmise ettenähtud annuse võtmiseni on alla 4 tunni, siis tuleb vahelejäänud annus võtmata jätta ning jätkata tavapärase annustamisskeemiga. Kahekordset annust ei tohi võtta.

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 tsüsteamiinibitartraadi 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 taas alustada 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

Suukaudne.

Ravimi manustamiseks võib kotikese avada, selle sisu (happeresistentsed kuulikesed) toidule või joogi sisse raputada või manustada nasograstraalsondiga.

Graanuleid ei tohi purustada ega närida, kuna see kahjustab gastroresistentset kattekihti.

Manustamine koos toiduga

Tsüsteamiinibitartraati võib manustada koos hapu puuviljamahla või veega.

Tsüsteamiinibitartraati 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.

Ravimpreparaadi juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

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).

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 taaslustada 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 taaslustada (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 papillöödemist, mis on möödunud diureetikumi lisamisel raviskeemi (turuletulekujärne kogemus toimeainet kiiresti vabastava tsüsteamiinbitartraadiga). Arstid peavad hoiatama patsiente, et nad teataksid kohe järgmistest sümptomitest: peavalu, kõrvade kumistamine, 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.

PROCYSBI sisaldab naatriumi

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. Neerutrapiantadiga 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

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naisi tuleb teavitada teratogeensuse riskist ja soovitada kasutada ravi ajal sobivat rasestumisvastast vahendit. Enne ravi alustamist tuleb teha rasedustest ja kinnitada negatiivne tulemus.

Rasedus

Piisavad andmed tsüsteamiini kasutamise kohta rasedatel puuduvad. Loomkatsetes on ilmnunud 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.

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 azoospermiasest.

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 taas alustamine 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 ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kõrvaltoimed

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

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

4.9 Üleannustamine

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, aminohapped ja nende derivaadid, ATC-kood: A16AA04.

Tsüsteamiin on kõige lihtsam stabiilne aminotiool ja aminohappe tsüsteiini laguprodukt. Tsüsteamiin osaleb lüsoosoomides tiooldisulfiidi vahetusreaktsioonis, muutes tsüstiini tsüsteiiniks ning tsüsteiini ja tsüsteamiini segadisulfiidiks, mis mõlemad võivad tsüstinoosiga patsientidel lüsoosoomidest 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 tsüstiinisalduse 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 (korregeeritud kehapinnaga) hinnatud neerufunktsioon > 30 ml/minutis / 1,73 kehapiina 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 tsüstiinisaldus leukotsüütides suurenes toimeainet kiiresti vabastava tsüsteamiinravi perioodil üle 2 nmol hemitsüstiini/mg valgu kohta. 39 patsienti kaasati lõplikku protokollijärgsesse analüüsi.

Tabel 3. Leukotsüütide tsüstiinisalduse võrdlus pärast toimeainet kiiresti vabastava tsüsteamiinbitartraadi ja PROCYSBI manustamist

Tsüsteamiinbitartraat ja PROCYSBI manustamisel		
Protokollijärgne (PP) populatsioon (N = 39)		
	Toimeainet kiiresti vabastav tsüsteamiinbitartraat	PROCYSBI
Tsüstiinisaldus 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
Tsüstiinisaldus 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 tsüstiinisaldus, 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 koguanusest, 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 eksperimentaalsel 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 Ames testis ega klastogeenset toimet hiire mikronukleuse testis. PROCYSBIs sisalduva tsüsteamiinbitartraadiga on läbi viidud bakteriaalse pöördmutatsiooni uuring („Ames test”), milles tsüsteamiinbitartraadil ei leitud mutageenseid toimeid.

Reproduktsooniuringud 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

mikrokristalliline tselluloos
metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1 : 1)
hüpromelloos
talk
trietüülsitraat
naatriumlaaurüülsulfaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Avamata kotikesi võib hoida kuni 4 kuud temperatuuril kuni 25°C, valguse ja niiskuse eest kaitstult. Pärast seda tuleb ravimpreparaat hävitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida kotikesed väliskarbis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Kõlblikkusaja jooksul võib ravimpreparaati hoida kuni 4 kuud toatemperatuuril (kuni 25°C) (vt lõik 6.3).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Mitmekihilisest fooliumist [polüetüleentereftalaat, alumiinium ja madaltihe polüetüleen (LDPE)] kotikesed.

Pakendi suurus: 120 kotikest.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Käsitlemine

Iga kotike on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Puistamine toidule

Õhtuseks või hommikuseks annustamiseks ettenähtud kotikesed avatakse ning nende sisu puistatakse ligikaudu 100 grammile õunamoosile või puuviljamoosile. 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 apelsinimahla või mõni muu hapu puuviljamahl) või vett. Segatud toit tuleb ära süüa 2 tunni jooksul pärast valmistamist ning seda võib valmistamisest kuni söömiseni hoida külmkapis.

Manustamine toitmissondi kaudu

Õhtuseks või hommikuseks annustamiseks ettenähtud kotikesed avatakse ning nende sisu puistatakse ligikaudu 100 grammile õunamoosile või puuviljamoosile. Sisu segatakse ettevaatlikult pehme konsistentsiga toitu, saades tsüsteamiinigraanulite ja toidu segu. Segatud toit manustatakse kas sondiga gastrostoomi kaudu, nasogastraalsondi või gastrostoom-jejunostoomi kaudu, kasutades kateetrisüstalt.

Enne PROCYSBI manustamist avage gastrostoomi nupp ja kinnitage toitmissond. Nupu puhastamiseks loputage seda 5 ml veega. Tõmmake segatud toit süstlasse. Otse või boolusega toitmissondi kasutamisel on soovitatav kateetrisüstlasse tõmmata kuni 60 ml segatud toitu. Asetage PROCYSBI/õunamoosi/puuviljamoosi segu sisaldava süstla ava toitmissondi avasse ja täitke see täielikult segatud toiduga. Manustamise ajal õrnalt süstlale vajutamine ja toitmissondi horisontaalselt hoidmine võivad aidata vältida ummistumise teket. Ummistumise vältimiseks soovitatakse kasutada ka viskoosset toitu, näiteks õunamoosi või puuviljamoosi, ning manustada kiirusega ligikaudu 10 ml iga 10 sekundi järel, kuni süstal on täiesti tühi. Korra eespool kirjeldatud toimingut, kuni kogu segatud toit on manustatud. Pärast PROCYSBI manustamist tõmmake teise süstlasse 10 ml puuviljamahla või vett ning loputage gastrostoomi, tagamaks et sellesse ei jääks õunamoosi/puuviljamoosi ja graanulite segu jääke. Segatud toit tuleb manustada 2 tunni jooksul pärast valmistamist ning seda võib valmistamisest kuni söömiseni hoida külmkapis. Segatud toidu jääke ei tohi säilitada.

Puistamine apelsinimahla või hapusse puuviljamahla või vette

Õhtuseks või hommikuseks annustamiseks ettenähtud kotikesed 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 tõmmake tsüsteamiinigraanulite ja hapu mahla või vee segu annustamisüstlasse.
- 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 võib valmistamisest kuni manustamiseni hoida külmkapis.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Itaalia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/861/003
EU/1/13/861/004

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>.

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
Italia

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.

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 gastroresistentset kõvakapslit

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
Italia

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

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT****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 gastroresistentset kõvakapslit

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
Italia

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

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 gastroresistentset kõvakapslit

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
Italia

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**PUDELI SILT****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 gastroresistentset kõvakapslit

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
Italia

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

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

PROCYSBI 75 mg gastroresistentsed graanulid
tsüsteamiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kotike sisaldab 75 mg tsüsteamiini (merkaptamiinbitartraadina).

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

Gastroresistentsed graanulid

120 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Iga kotike on ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Mitte purustada ega närida.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida kotikesed väliskarbis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Avamata kotikesi võib hoida kuni 4 kuud temperatuuril kuni 25 °C. Pärast seda tuleb ravimpreparaat hävitada.

**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
Italia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/861/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

PROCYSBI 75 mg graanulid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

PROCCYSBI 75 mg gastroresistentsed graanulid
tsüsteamiin

2. MANUSTAMISVIIS

Suukaudne

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

75 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PROCYSBI 300 mg gastroresistentsed graanulid
tsüsteamiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kotike sisaldab 300 mg tsüsteamiini (merkaptamiinbitartraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Gastroresistentsed graanulid

120 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEED

Iga kotike on ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Mitte purustada ega närida.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida kotikesed väliskarbis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Avamata kotikesi võib hoida kuni 4 kuud temperatuuril kuni 25 °C. Pärast seda tuleb ravimpreparaat hävitada.

**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
Italia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/861/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

PROCYSBI 300 mg graanulid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

PROCYSBI 300 mg gastroresistentsed graanulid
tsüsteamiin

2. MANUSTAMISVIIS

Suukaudne

Ühekordseks kasutamiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

300 mg

6. MUU

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.

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on PROCYSBI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne PROCYSBI võtmist
3. Kuidas PROCYSBI võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas PROCYSBI 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

PROCYSBI ei tohi võtta

- kui olete tsüsteamiini (tuntud ka merkaptamiinina) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete penitsillamiini (see ei ole penitsilliin, vaid ravim, mida kasutatakse Wilsooni tõve raviks) suhtes allergiline;
- kui te toidate last rinnaga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne PROCYSBI võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Et tsüsteamiini suukaudne manustamine ei hoia ära tsüstiinikristallide ladestumist silma, peate jätkama oma arsti poolt väljakirjutatud tsüsteamiini silmatilkade kasutamist.
- Lämbumisohu tõttu ei tohi alla 6-aastastele lastele anda terveid tsüsteamiinikapsleid (vt lõik 3 „Kuidas PROCYSBI võtta – Manustamisviis”).

- 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).
- Tsüsteamiiniga ravitud patsientidel võivad tekkida mao ja seedetrakti haavandid ning verejooks (vt lõik 4).
- 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.
- Teavitage oma arsti, kui teil tekivad ebataavalised kõhuvaevused või muutused kõhuga seotud sümptomites.
- Tsüsteamiini kasutamisel võivad tekkida veel sellised sümptomid nagu krampid, väsimus, unisus, depressioon ja ajuhäired (entsefalopaatia). Nimetatud sümptomite tekkimise korral teavitage oma arsti, kes kohandab ravimi annust.
- Tsüsteamiinravi korral võivad tekkida muutused maksafunktsiooni analüüsides või võib väheneda vere valgeliblede arv (leukopeenia). Arst jälgib korrapäraselt teie vererakkude arvu ja maksafunktsiooni.
- Arst jälgib teid tsüsteamiinraviga seotud healoomulise intrakraniaalse hüpertensiooni (aju pseudotuumor) ja/või nägemisnärvi turse (papilloödeem) 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 PROCYSBI 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. Enne ravi alustamist peate tegema rasedustesti, mille tulemus peab olema negatiivne, ning ravikuuri ajal peate kasutama sobivat rasestumisvastast vahendit. 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 „PROCYSBI ei tohi võtta”).

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 PROCYSBI 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.

Soovitav annus sõltub teie või teie lapse vanusest ja kehakaalust. Eesmärgsäilitusannus 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 PROCYSBI võetaks järjekindlalt koos sarnase toiduga.

Ärge suurendage ega vähendage ravimi annust ilma arstiga eelnevalt konsulteerimata.

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

Ravi kestus

Ravi PROCYSBIga on vastavalt teie arsti juhiste eluaegne.

Manustamisviis

Seda ravimit võetakse ainult suukaudselt.

Et ravim õigesti toimiks, järgige alljärgnevat juhiseid.

- Juhised patsientidele, kes on võimelised terve kapsli alla neelama:
Neelake kapsel tervelt alla koos hapu joogi (nt apelsinimahla või mis tahes muu hapu mahlaga) või veega. Ärge purustage ega närige kapsleid ega kapslite sisu. Alla 6-aastased lapsed ei pruugi olla võimelised gastroresistentseid kõvakapsleid alla neelama ning võib tekkida lämbumisoht. Kui avate PROCYSBI kapslid ja puistate nende sisu toidule või joogi sisse, nagu on kirjeldatud allpool, võib ravimit alla 6 aasta vanustele lastele anda.
- Juhised patsientidele, kes ei ole võimelised tervet kapslit alla neelama või kes kasutavad toitmissondi:
Puistamine toidule
Avage gastroresistentsed kõvakapslid ning puistake nende sisu (graanulid) ligikaudu 100 grammile toidule, nt õunamoosile või puuviljamoosile.
Segage graanulid ettevaatlikult pehmesse toitu, moodustades graanulite ja toidu segu. Sööge kogu segatud toit ära. Seejärel jooge segatud toidu allaneelamise hõlbustamiseks ligikaudu 250 ml haput jooki (nt apelsinimahl või mõni muu hapu mahl) või vett.
Kui te segatud toitu kohe ära ei söö, võite seda valmistamise hetkest kuni manustamiseni hoida külmkapis (2 °C...8 °C) ja süüa 2 tunni jooksul pärast valmistamist. Segatud toidu jääke ei tohi säilitada kauem kui 2 tundi.

Manustamine toitmissondiga

Avage gastroresistentsed kõvakapslid ning puistake nende sisu (graanulid) ligikaudu 100 grammile õunamoosile või puuviljamoosile. Segage graanulid ettevaatlikult pehmesse toitu, moodustades graanulite ja pehme toidu segu. Manustage segatud toit kas gastrostoomi, nasogastraalsondi või gastrostoom-jejunostoomi kaudu, kasutades kateetrisüstalt. Enne PROCYSBI manustamist avage gastrostoomi nupp ja kinnitage toitmissond. Nupu puhastamiseks loputage seda 5 ml veega. Tõmmake segatud toit süstlasse. Otse või boolusega toitmissondi kasutamisel on soovitatav kateetrisüstlasse tõmmata kuni 60 ml segatud toitu. Asetage PROCYSBI ja segatud toitu sisaldava süstla ava toitmissondi avasse ja täitke see täielikult segatud toiduga. Manustamise ajal õrnalt süstlale vajutamine ja toitmissondi horisontaalselt hoidmine võivad aidata vältida ummistumise teket. Ummistumise vältimiseks

soovitatakse kasutada viskoosset toitu, näiteks õunamoosi või puuviljamoosi, ning manustada kiirusega ligikaudu 10 ml iga 10 sekundi järel, kuni süstal on täiesti tühi. Korrake eespool kirjeldatud toimingut, kuni kogu segatud toit on manustatud. Pärast PROCYSBI manustamist tõmmake teise süstlasse 10 ml puuviljamahla või vett ning loputage gastrostoomi, tagamaks et gastrostoomi ei jääks PROCYSBI ega segatud toidu jääke.

Kui te segatud toitu kohe ära ei söö, võite seda valmistamise hetkest kuni manustamiseni hoida külmkapis (2 °C...8 °C) ja süüa 2 tunni jooksul pärast valmistamist. Segatud toidu jääke ei tohi säilitada kauem kui 2 tundi.

Üksikasjalike juhiste saamiseks selle kohta, kuidas ravimit toitmissondi abil õigesti manustada ning kuidas toimida võimalike ummistuste korral, pidage nõu oma lapse arstiga.

Puistamine apelsinimahla või hapusse mahla või vette

Avage gastroresistentsed kõvakapslid ning puistake nende sisu (graanulid) ligikaudu 100...150 ml hapusse puuviljamahla (nt apelsinimahl või mõni muu hapu mahl) või vette.

Segage PROCYSBI segatud jooki ettevaatlikult 5 minutit tassis või loksutage ettevaatlikult kaanega tassis (nt imiku joogitassis) ja jooge see ära.

Kui te segatud jooki kohe ära ei joo, võite seda valmistamise hetkest kuni manustamiseni hoida külmkapis (2 °C...8 °C) ja juua 30 minuti jooksul pärast valmistamist. Segatud joogi jääke ei tohi säilitada kauem kui 30 minutit.

Segatud joogi manustamine suusüstlaga

Tõmmake segatud jook annustamissüstlasse ja manustage otse suhu.

Kui te segatud jooki kohe ei manusta, võite seda valmistamise hetkest kuni manustamiseni hoida külmkapis (2 °C...8 °C) ja manustada 30 minuti jooksul pärast valmistamist. Segatud joogi jääke ei tohi säilitada kauem kui 30 minutit.

Teie arst võib lisaks tsüsteamiinile soovitada või määrata 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.

PROCYSBI õige annuse kindlakstegemiseks tuleb regulaarselt teha vereanalüüse, et määrata tsüsteiinisaldus vere valgelibledes ja/või tsüsteamiinisaldus 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 PROCYSBI rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate PROCYSBI 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:

- 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):

- 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.
- Kõrvalekalded maksafunktsiooni testide tulemustes. Teie arst jälgib teid selle suhtes.

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

- 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.
- Väike vere valgeliblede arv. Teie arst jälgib teid selle suhtes.
- Kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid. Mõnel tsüsteamiini võtnud patsiendil on tekkinud krampid, depressioon või ülemäärane unisus. Teavitage oma arsti, kui teil tekivad need sümptomid.
- Mao- ja sooleprobleemid (seedetrakti probleemid). Tsüsteamiini kasutataval patsientidel on tekkinud haavandid ja verejooks. Informeerige kohe oma arsti, kui teil tekib kõhuvalu või veriokse.
- 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: sumisev või kumisev hääl kõrvas, pearinglus, 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):

- iiveldus;
- oksendamine;
- söögiisu kadumine;
- kõhulahtisus;
- palavik;
- unetaoline seisund.

Sageli esinevad kõrvaltoimed:

- peavalu;
- ajuhaigus (entsefalopaatia);
- kõhuvalu;
- kõhukinnisus;
- halb hingeõhk ja keha lõhn;
- kõrvetised;
- väsimus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:

- jalavalu;

- skolioos (lülisamba kõverdumine);
- luude haprus;
- juuksevärvuse muutus;
- krambid,
- närvilisus;
- hallutsinatsioon;
- toime neerudele, mis väljendub jäsemete turse ja kehakaalu suurenemisenä.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas 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 hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida PROCYSBI sisaldab

- Toimeaine on tsüsteamiin (merkaptamiinbitartraadina).
PROCYSBI 25 mg gastroresistentsed kõvakapslid
Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 25 mg tsüsteamiini.

PROCYSBI 75 mg gastroresistentsed kõvakapslid
Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 75 mg tsüsteamiini.

- Teised koostisosad on:
 - o kapsli sisu: mikrokristalliline tselluloos, metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1), hüpromelloos, talk, trietüültsitraat, naatriumlaurylsulfaat (vt lõik „PROCYSBI sisaldab naatriumi”);
 - o kapsli kest: želatiin, titaandioksiid (E171), indigokarmiin (E132);
 - o trükitint: šellak, povidoon (K-17), titaandioksiid (E171).

Kuidas PROCYSBI välja näeb ja pakendi sisu

- PROCYSBI 25 mg kapslid on sinised gastroresistentset kõvakapslid (suurusega 15,9 x 5,8 mm). 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

- PROCYSBI 75 mg kapslid on sinised gastroresistensted kõvakapslid (suurusega 21,7 x 7,6 mm). 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.
- 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
Тел.: + 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

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

Chiesi Italia S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Κύπρος

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Τηλ: + 39 0521 2791

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

România

Chiesi Romania S.R.L.
Tel: + 40 212023642

Slovenija

Chiesi Slovenija d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Infoleht on viimati uuendatud

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

PROCYSBI 75 mg gastroresistentsed graanulid PROCYSBI 300 mg gastroresistentsed graanulid

tsüsteamiin (merkaptamiinbitartraat)

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on PROCYSBI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne PROCYSBI võtmist
3. Kuidas PROCYSBI võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas PROCYSBI 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

PROCYSBI ei tohi võtta

- kui olete tsüsteamiini (tuntud ka merkaptamiinina) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete penitsillamiini (see ei ole penitsilliin, vaid ravim, mida kasutatakse Wilsooni tõve raviks) suhtes allergiline;
- kui te toidate last rinnaga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne PROCYSBI võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Et tsüsteamiini suukaudne manustamine ei hoia ära tsüstiinikristallide ladestumist silma, peate jätkama oma arsti poolt väljakirjutatud tsüsteamiini silmatilkade kasutamist.
- 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).

- Tsüsteamiiniga ravitud patsientidel võivad tekkida mao ja seedetrakti haavandid ning verejooks (vt lõik 4).
- 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.
- Teavitage oma arsti, kui teil tekivad ebatavalised kõhuvaevused või muutused kõhuga seotud sümptomites.
- 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.
- Tsüsteamiinravi korral võivad tekkida muutused maksafunktsiooni analüüsides või võib väheneda vere valgeliblede arv (leukopeenia). Arst jälgib korrapäraselt teie vererakkude arvu ja maksafunktsiooni.
- Arst jälgib teid tsüsteamiinraviga seotud healoomulise intrakraniaalse hüpertensiooni (aju pseudotuumor) ja/või nägemisnärvi turse (papilliödeem) suhtes. Teile tehakse regulaarselt silmauringuid, 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).
Vt ka lõik 3 „Kuidas PROCYSBI 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. Enne ravi alustamist peate tegema rasedustesti, mille tulemus peab olema negatiivne, ning ravikuuri ajal peate kasutama sobivat rasestumisvastast vahendit. 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 „PROCYSBI ei tohi võtta”).

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 PROCYSBI 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.

Soovitav annus sõltub teie või teie lapse vanusest ja kehakaalust. Eesmärgsäilitusannus 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 PROCYSBI võetaks järjekindlalt koos sarnase toiduga.

Ärge suurendage ega vähendage ravimi annust ilma arstiga eelnevalt konsulteerimata.

Soovitav 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.

Ühte kotikest võib kasutada ainult üks kord.

Et ravim õigesti toimiks, järgige alljärgnevat juhiseid.

Avage kotike ja puistake kõik graanulid toidule (nt õunamoos või puuviljamoos) ja sööge või manustage toitmissondi kaudu või segage hapu joogiga (nt apelsinimahl või mõni muu hapu mahl) või veega ja jooge ära. Graanuleid ei tohi purustada ega närida.

Toidule puistamine

Avage kotike ning puistake kõik graanulid ligikaudu 100 grammile toidule, nt õunamoosile või puuviljamoosile. Segage graanulid ettevaatlikult pehmesse toitu, moodustades graanulite ja toidu segu. Sööge kogu segatud toit ära. Seejärel jooge segatud toidu allaneelamiseks hõlbustamiseks ligikaudu 250 ml haput jooki (nt apelsinimahl või mõni muu hapu puuviljamahl) või vett.

Kui te segatud toitu kohe ära ei söö, võite seda valmistamise hetkest kuni manustamiseni hoida külmkapis (2 °C...8 °C) ja süüa 2 tunni jooksul pärast valmistamist. Segatud toidu jääke ei tohi säilitada kauem kui 2 tundi.

Manustamine toitmissondiga

Avage kotike ning puistake graanulid ligikaudu 100 grammile õunamoosile või puuviljamoosile. Segage graanulid ettevaatlikult pehmesse toitu, moodustades graanulite ja pehme toidu segu. Manustage segatud toit kas gastrostoomi, nasogastraalsondi või gastrostoom-jejunostoomi kaudu, kasutades kateetrisüstalt. Enne PROCYSBI manustamist avage gastrostoomi nupp ja kinnitage toitmissond. Nupu puhastamiseks loputage seda 5 ml veega. Tõmmake segatud toit süstlasse. Otse või boolusega toitmissondi kasutamisel on kateetrisüstlasse soovitatav tõmmata kuni 60 ml segatud toitu. Asetage PROCYSBI ja segatud toitu sisaldava süstla ava toitmissondi avasse ja täitke see täielikult seguga. Manustamise ajal õrnalt süstlale vajutamine ja toitmissondi horisontaalselt hoidmine võib aidata vältida ummistumise teket. Ummistumise vältimiseks soovitatakse kasutada viskoosset toitu, näiteks õunamoosi või puuviljamoosi, ning manustada kiirusega ligikaudu 10 ml iga 10 sekundi järel, kuni süstal on täiesti tühi. Korra eespool kirjeldatud toimingut, kuni kogu segatud toit on manustatud. Pärast PROCYSBI manustamist tõmmake teise süstlasse 10 ml puuviljamahla või vett ning loputage gastrostoomi, tagamaks et gastrostoomi ei jääks PROCYSBI ega segatud toidu jääke.

Kui te segatud toitu kohe ära ei söö, võite seda valmistamise hetkest kuni manustamiseni hoida külmkapis (2 °C...8 °C) ja süüa 2 tunni jooksul pärast valmistamist. Segatud toidu jääke ei tohi säilitada kauem kui 2 tundi.

Üksikasjalike juhiste saamiseks selle kohta, kuidas ravimit toitmissondi abil õigesti manustada ning kuidas toimida võimalike ummistuste korral, pidage nõu oma lapse arstiga.

Puistamine apelsinimahla või hapusse mahla või vette

Avage kotike ning puistake graanulid ligikaudu 100..150 ml hapusse puuviljamahla (nt apelsinimahl või mõni muu hapu mahl) või vette. Segage PROCYSBI segatud jooki ettevaatlikult 5 minutit tassis või loksutage ettevaatlikult kaanega tassis (nt imiku joogitassis) ja jooge see ära.

Kui te segatud jooki kohe ära ei joo, võite seda valmistamise hetkest kuni manustamiseni hoida külmkapis (2 °C...8 °C) ja juua 30 minuti jooksul pärast valmistamist. Segatud joogi jääke ei tohi säilitada kauem kui 30 minutit.

Segatud joogi manustamine suusüstlaga

Tõmmake segatud jook annustamissüstlasse ja manustage otse suhu.

Kui te segatud jooki kohe ära ei joo, võite seda valmistamise hetkest kuni manustamiseni hoida külmkapis (2 °C...8 °C) ja juua 30 minuti jooksul pärast valmistamist. Segatud joogi jääke ei tohi säilitada kauem kui 30 minutit.

Teie arst võib lisaks tsüsteamiinile soovitada või määrata 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.

PROCYSBI õige annuse kindlakstegemiseks tuleb regulaarselt teha vereanalüüse, et määrata tsüsteiinisaldus vere valgelibledes ja/või tsüsteamiinisaldus 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 elektrolütide 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 jätkake 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:

- 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):

- Nahalööve: õelge 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.
- Kõrvalekalded maksafunktsiooni testide tulemustes. Teie arst jälgib teid selle suhtes.

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

- Nahakahjustused, luukahjustused ja liigeseprobleemid. Ravi tsüsteamiini suurte annustega võib põhjustada nahakahjustusi. Nende hulka kuuluvad nahastrüad (sarnanevad venitusarmidele), luukahjustused (nt luumurrud), luudeformatsioonid ja liigeseprobleemid. Jälgige ravimi võtmise ajal oma nahka. Ka teie arst jälgib teid nende probleemide suhtes.
- Väike vere valgeliblede arv. Teie arst jälgib teid selle suhtes.
- Kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid. Mõnel tsüsteamiini võtnud patsiendil on tekkinud krambid, depressioon või ülemäärane unisus. Teavitage oma arsti, kui teil tekivad need sümptomid.
- Mao- ja sooleprobleemid (seedetrakti probleemid). Tsüsteamiini kasutavatel patsientidel on tekkinud haavandid ja verejooks. Informeerige kohe oma arsti, kui teil tekib kõhuvalu või veriokse.
- 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: sumisev või kumisev hääl kõrvas, pearinglus, 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):

- iiveldus;
- oksendamine;
- söögiisu kadumine;
- kõhulahtisus;
- palavik;
- unetaoline seisund.

Sageli esinevad kõrvaltoimed:

- peavalu;
- ajuhaigus (entsefalopaatia);
- kõhuvalu;
- kõhukinnisus;
- halb hingeõhk ja keha lõhn;
- kõrvetised;
- väsimus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:

- jalavalu;
- skolioos (lülisamba kõverdumine);
- luude haprus;
- juuksevärvuse muutus;
- krambid,
- närvilisus;
- hallutsinatsioon;
- toime neerudele, mis väljendub jäsemete turse ja kehakaalu suurenemisena.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas PROCYSBIt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

Hoida kotikesed väliskarbis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Avamata kotikesi võib hoida kuni 4 kuud külmkapist väljas, temperatuuril kuni 25°C. Pärast seda tuleb ravimpreparaat hävitada.

Iga kotike on ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida PROCYSBI sisaldab

- Toimeaine on tsüsteamiin (merkaptamiinbitartraadina).

PROCYSBI 75 mg gastroresistentsed graanulid

Üks gastroresistentsete graanulite kotike sisaldab 75 mg tsüsteamiini.

PROCYSBI 300 mg gastroresistentsed graanulid

Üks gastroresistentsete graanulite kotike sisaldab 300 mg tsüsteamiini.

- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1), hüpromelloos, talk, trietüülsitraat, naatriumlauryülsulfaat (vt lõik „PROCYSBI sisaldab naatriumi“).

Kuidas PROCYSBI välja näeb ja pakendi sisu

- PROCYSBI 75 mg on valged kuni valkjad gastroresistentsed graanulid kotikeses. Ühes pakis on 120 kotikest.
- PROCYSBI 300 mg on valged kuni valkjad gastroresistentsed graanulid kotikeses. Ühes pakis on 120 kotikest.

Müügiloo 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

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE

Τηλ: + 30 210 6179763

España

Chiesi España, S.A.U.

Tel: + 34 93 494 8000

France

Chiesi S.A.S.

Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Ireland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Ísland

Chiesi Pharma AB

Sími: +46 8 753 35 20

Italia

Chiesi Italia S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 88 501 64 00

Norge

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Polska

Chiesi Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 620 1421

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

România

Chiesi Romania S.R.L.

Tel: + 40 212023642

Slovenija

Chiesi Slovenija d.o.o.

Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 259300060

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 (Northern Ireland)

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Infoleht on viimati uuendatud

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