

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PROCYSBI 25 mg gastrorezistentne trde kapsule
PROCYSBI 75 mg gastrorezistentne trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

PROCYSBI 25 mg gastrorezistentna trda kapsula

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

PROCYSBI 75 mg gastrorezistentna trda kapsula

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna trda kapsula

PROCYSBI 25 mg gastrorezistentna trda kapsula

Svetlomodre trde kapsule velikosti 3 (15,9 × 5,8 mm) z odtisnjeno belo oznako »25 mg« in svetlomoder pokrovček, na katerem je z belim črnilom odtisnjen logotip »PRO«.

PROCYSBI 75 mg gastrorezistentna trda kapsula

Svetlomodre trde kapsule velikosti 0 (21,7 × 7,6 mm) z odtisnjeno belo oznako »75 mg« in temnomoder pokrovček, na katerem je z belim črnilom odtisnjen logotip »PRO«.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

Odmerjanje

Koncentracija cistina v belih krvnih celicah se na primer lahko izmeri s številnimi različnimi tehnikami, kot so testi specifičnih podskupin belih krvnih celic (npr. granulocitni test) ali test mešanih levkocitov, pri čemer ima vsak test drugačne ciljne vrednosti. Pri bolnikih s cistinozo morajo zdravstveni delavci pri odločanju glede diagnoze in odmerjanja zdravila PROCYSBI upoštevati terapevtske ciljne vrednosti specifičnega testa, ki jih zagotovijo posamezni testni laboratoriji. Na

primer cilj zdravljenja je ohraniti koncentracijo cistina v belih krvnih celicah < 1 nmol hemicistina/mg beljakovin (izmerjeno z uporabo testa mešanih levkocitov) 30 minut po zaužitju odmerka. Pri bolnikih, ki jemljejo stalen odmerek zdravila PROCYSBI in ki ne morejo preprosto dostopati do primerne zdravstvene ustanove, kjer bi jim izmerili cistin v belih krvnih celicah, je cilj zdravljenja ohraniti koncentracijo cisteamina v plazmi $> 0,1$ mg/l 30 minut po zaužitju odmerka. Čas merjenja: zdravilo PROCYSBI je treba dajati vsakih 12 ur. Vrednosti cistina v belih krvnih celicah in/ali cisteamina v plazmi je treba izmeriti 12,5 ure po večernem odmerku prejšnji dan, tj. 30 minut po zaužitju naslednjega jutranjega odmerka.

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

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

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

Odrasli bolniki z na novo diagnosticirano boleznijo

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

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

Pediatrična populacija z na novo diagnosticirano boleznijo

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

Preglednica 1: Priporočeni odmerek

Telesna masa v kilogramih	Priporočeni odmerek v mg vsakih 12 ur*
0 – 5	200
5 – 10	300
11 – 15	400
16 – 20	500
21 – 25	600
26 – 30	700
31 – 40	800
41 – 50	900
> 50	1 000

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

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

Izpuščeni odmerki

Če je bil odmerek izpuščen, ga je treba vzeti, kakor hitro je to mogoče. Če so do naslednjega odmerka manj kot štiri ure, je treba izpuščeni odmerek preskočiti in nadaljevati z jemanjem po ustaljenem urniku. Ne sme se vzeti dvojnega odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki, ki slabo prenašajo zdravilo

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

Bolniki na dializi ali po presaditvi ledvic

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

Bolniki z ledvično okvaro

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

Bolniki z jetrno okvaro

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

Način uporabe

peroralna uporaba

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

Kapsul ali vsebine kapsul ne zdrobite ali žvečite.

Jemanje s hrano

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

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

Pri pediatričnih bolnikih do približno 6. leta starosti, pri katerih obstaja nevarnost aspiracije, je treba trde kapsule odpreti in vsebino stresti na hrano ali tekočino, navedeno v poglavju 6.6.

Za navodila glede ravnanja z zdravilom pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

- Dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

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

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

Koža

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

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

Prebavila

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

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

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

Osrednje živčevje

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

Levkopenija in nenormalno delovanje jeter

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

Benigna intrakranialna hipertenzija

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

Zdravilo PROCYSBI vsebuje natrij

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Sočasna uporaba s terapijami za nadomeščanje elektrolitov in mineralov

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

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi je treba seznaniti s tveganjem za teratogenost in jim svetovati, naj med zdravljenjem uporabljajo primerno kontracepcijsko metodo. Pred začetkom zdravljenja morajo opraviti test nosečnosti, ki mora biti negativen.

Nosečnost

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

Ob ugotovljeni ali načrtovani nosečnosti je treba ponovno skrbno pretehtati odločitev za zdravljenje.

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

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

Preglednica z neželenimi učinki

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena po naslednjih kriterijih: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Neželeni učinki

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

Organski sistem MedDRA	Pogostnost: neželeni učinek
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>Pogosti:</i> astenija
Preiskave	<i>Pogosti:</i> nenormalni testi delovanja jeter

Opis izbranih neželenih učinkov

Izkušnje iz kliničnih študij z zdravilom PROCYSBI

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

Izkušnje s cisteaminijevim bitartratom s takojšnjim sproščanjem v obdobju trženja

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

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje cisteamina lahko povzroči progresivno letargijo.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

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

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

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

Preglednica 3: Primerjava vrednosti cistina v belih krvnih celicah po uporabi cisteaminijevega bitartrata s takojšnjim sproščanjem in zdravila PROCYSBI

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

*Izmerjeno z uporabo testa mešanih levkocitov

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

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

Izločanje

Končni razpolovni čas cisteaminijevega bitartrata je približno 4 ure.

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

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

Posebne skupine bolnikov

Farmakokinetike cisteaminijevega bitartrata pri posebnih skupinah bolnikov niso proučevali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

Cisteamin je pri novorojenih podganah povzročil nastanek sive mreže.

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

Študij kancerogenosti z gastrozistentnimi trdimi kapsulami cisteaminijevega bitartrata niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza
kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1:1)
hipromeloza
smukec
trietilcitrat
natrijev lavrilsulfat

Ovojnica kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)

Črnilo za tisk

šelak
povidon K-17
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti
Rok uporabnosti po odprtju: 30 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PROCYSBI 25 mg gastrorezistentna trda kapsula

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

Vsaka plastenka vsebuje dva plastična valjčka, ki zagotavljata dodatno zaščito pred vlago in zrakom. Med uporabo naj oba valjčka ostaneta v posamezni plastenki. Po uporabi lahko valjčka odvržete skupaj s plastenko.

PROCYSBI 75 mg gastrorezistentna trda kapsula

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

Vsaka plastenka vsebuje tri plastične valjčke, ki zagotavljajo dodatno zaščito pred vlago in zrakom. Med uporabo naj vsi trije valjčki ostanejo v posamezni plastenki. Po uporabi lahko valjčke odvržete skupaj s plastenko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ravnanje z zdravilom

Stresanje na hrano

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

Dajanje zdravila po sondi za hranjenje

Kapsule za jutranji ali večerni odmerek je treba odpreti in vsebino stresti na približno 100 gramov jabolčne čežane ali sadne marmelade. Na rahlo vmešajte vsebino v mehko hrano, tako da dobite mešanico zrn cisteamina in hrane. Mešanico je nato treba dati po gastrostomi, nazogastrični sondi ali gastrojejunu anastomozi z uporabo brizge s konico za kateter. Pred dajanjem zdravila PROCYSBI: Odprite gastrostomo v obliki gumba in pritrdite sondo za hranjenje. Izperite s 5 ml vode, da očistite gumb. Povlecite mešanico v brizgo. Priporoča se volumen največ 60 ml mešanice v brizgi s konico za kateter, ki se uporabi z ravno sondo ali sondo za bolusno hranjenje. Odprtino brizge z mešanico zdravila PROCYSBI in jabolčne čežane ali sadne marmelade vstavite v odprtino sonde za hranjenje in jo v celoti napolnite z mešanico: če med dajanjem nežno pritisnete na brizgo in držite sondo za hranjenje v vodoravnem položaju, lahko pomagata preprečiti težave zaradi zamašitve. Za preprečevanje zamašitve je priporočljiva tudi uporaba gosto tekoče hrane, kot sta jabolčna čežana ali sadna marmelada, ki se daje s hitrostjo 10 ml na vsakih 10 sekund, dokler brizga ni popolnoma prazna. Ponavljajte zgoraj opisani korak, dokler ne daste celotne mešanice. Po dajanju zdravila PROCYSBI v drugo brizgo povlecite 10 ml sadnega soka ali vode in izperite gastrostomo, da zagotovite, da se mešanica jabolčne čežane ali sadne marmelade in zrn ne bo prijela na gastrostomo. Pripravljen mešanico je treba dati v 2 urah in jo lahko po pripravi do uporabe hranite v hladilniku. Mešanice ni dovoljeno shraniti.

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

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

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

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

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/13/861/001
EU/1/13/861/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 06. september 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 26. julij 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

PROCYSBI 75 mg gastrorezistentna zrnca
PROCYSBI 300 mg gastrorezistentna zrnca

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

PROCYSBI 75 mg gastrorezistentna zrnca

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

PROCYSBI 300 mg gastrorezistentna zrnca

Ena vrečica vsebuje 300 mg cisteamina (v obliki merkaptaminijevega bitartrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna zrnca

Bela do belkasta zrnca.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

Odmerjanje

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

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

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

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

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

Odrasli bolniki z na novo diagnosticirano boleznijo

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

Največji priporočeni odmerek cisteamina je 1,95 g/m²/dan. Uporaba odmerkov, večjih od 1,95 g/m²/dan, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

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

Pediatrična populacija z na novo diagnosticirano boleznijo

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

Preglednica 1: Priporočeni odmerek

Telesna masa v kilogramih	Priporočeni odmerek v mg vsakih 12 ur*
0 – 5	200
5 – 10	300
11 – 15	400
16 – 20	500
21 – 25	600
26 – 30	700
31 – 40	800
41 – 50	900
> 50	1 000

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

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

Za doseganje ciljnega vzdrževalnega odmerka se lahko razmisli o uporabi zdravila PROCYSBI 25 mg gastrorezistentne trde kapsule.

Izpuščeni odmerki

Če je bil odmerek izpuščen, ga je treba vzeti, kakor hitro je to mogoče. Če so do naslednjega odmerka manj kot štiri ure, je treba izpuščeni odmerek preskočiti in nadaljevati z jemanjem po ustaljenem urniku. Ne sme se vzeti dvojnega odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki, ki slabo prenašajo zdravilo

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

Bolniki na dializi ali po presaditvi ledvic

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

Bolniki z ledvično okvaro

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

Bolniki z jetrno okvaro

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

Način uporabe

peroralna uporaba

To zdravilo se lahko daje tako, da se vrečico odpre in vsebino vrečice (zrnca z gastrozistentno oblogo) posipa po hrani ali pijači ali vnese z gastrično sondo za hranjenje. Zrnca ne zdrobite ali žvečite, ker s tem poškodujete gastrozistentno oblogo.

Jemanje s hrano

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

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

Za navodila glede ravnanja z zdravilom pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

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

Koža

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

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

Prebavila

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

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

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

Osrednje živčevje

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

Levkopenija in nenormalno delovanje jeter

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

Benigna intrakranialna hipertenzija

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

Zdravilo PROCYSBI vsebuje natrij

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Sočasna uporaba s terapijami za nadomeščanje elektrolitov in mineralov

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

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi je treba seznaniti s tveganjem za teratogenost in jim svetovati, naj med zdravljenjem uporabljajo primerno kontracepcijsko metodo. Pred začetkom zdravljenja morajo opraviti test nosečnosti, ki mora biti negativen.

Nosečnost

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

Ob ugotovljeni ali načrtovani nosečnosti je treba ponovno skrbno pretehtati odločitev za zdravljenje.

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

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

Preglednica z neželenimi učinki

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena po naslednjih kriterijih: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Neželeni učinki

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Izkušnje iz kliničnih študij z zdravilom PROCYSBI

V kliničnih študijah, v katerih so primerjali zdravilo PROCYSBI s cisteaminijevim bitartratom s takojšnjim sproščanjem, so pri tretjini bolnikov opazili zelo pogoste bolezni prebavil (navzea,

bruhanje, bolečine v trebuhu). Zabeležili so tudi pogoste bolezni živčevja (glavobol, somnolenca in letargija) ter pogoste splošne težave (astenija).

Izkušnje s cisteaminijevim bitartratom s takojšnjim sproščanjem v obdobju trženja

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

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje cisteamina lahko povzroči progresivno letargijo.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

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

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

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

Preglednica 3: Primerjava vrednosti cistina v belih krvnih celicah po uporabi cisteaminijevega bitartrata s takojšnjim sproščanjem in zdravila PROCYSBI

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

*Izmerjeno z uporabo testa mešanih levkocitov

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Hrana zmanjša absorpcijo zdravila PROCYSBI, če se jo zaužije 30 minut pred odmerkom (približno 35 % manjša izpostavljenost) ali 30 minut po odmerku zdravila (približno 16 oziroma 45 % manjša

izpostavljenost pri celih oziroma odprtih kapsulah). Uživanje hrane dve uri po uporabi zdravila PROCYSBI ni vplivalo na njegovo absorpcijo.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

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

Izločanje

Končni razpolovni čas cisteaminijevega bitartrata je približno 4 ure.

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

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

Posebne skupine bolnikov

Farmakokinetike cisteaminijevega bitartrata pri posebnih skupinah bolnikov niso proučevali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

Cisteamin je pri novorojenih podganah povzročil nastanek sive mreže.

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

Študij kancerogenosti z gastrozistentnimi trdimi kapsulami cisteaminijevega bitartrata niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1:1)
hipromeloza
smukec
trietilcitrat
natrijev lavrilsulfat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

Neodprte vrečice lahko shranite pri temperaturi do 25 °C, zaščitene pred svetlobo in vlago, za enkratno obdobje največ 4 mesecev, nato pa morate zdravilo zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vrečice shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Do izteka roka uporabnosti lahko zdravilo shranite pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje 4 mesecev (glejte poglavje 6.3).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrečice iz večplastne folije: polietilen tereftalat, aluminij in polietilen nizke gostote (LDPE).

Velikost pakiranja 120 vrečic.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ravnanje z zdravilom

Vsaka vrečica je samo za enkratno uporabo.

Stresanje na hrano

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

Dajanje zdravila po sondi za hranjenje

Vrečice za jutranji ali večerni odmerek je treba odpreti in vsebino stresti na približno 100 gramov jabolčne čežane ali sadne marmelade. Na rahlo vmešajte vsebino v mehko hrano, tako da dobite

mešanico zrn cisteamina in hrane. Mešanico je nato treba dati po gastrostomi, nazogastrični sondi ali gastrojejunu anastomozi z uporabo brizge s konico za kateter. Pred dajanjem zdravila PROCYSBI: Odprite gastrostomo v obliki gumba in pritrdite sondo za hranjenje. Izperite s 5 ml vode, da očistite gumb. Povlecite mešanico v brizgo. Priporoča se volumen največ 60 ml mešanice v brizgi s konico za kateter, ki se uporabi z ravno sondo ali sondo za bolusno hranjenje. Odprtino brizge z mešanico zdravila PROCYSBI in jabolčne čežane ali sadne marmelade vstavite v odprtino sonde za hranjenje in jo v celoti napolnite z mešanico: če med dajanjem nežno pritisnete na brizgo in držite sondo za hranjenje v vodoravnem položaju, lahko pomagata preprečiti težave zaradi zamašitve. Za preprečevanje zamašitve je priporočljiva tudi uporaba gosto tekoče hrane, kot sta jabolčna čežana ali sadna marmelada, ki se daje s hitrostjo 10 ml na vsakih 10 sekund, dokler brizga ni popolnoma prazna. Ponavljajte zgoraj opisani korak, dokler ne daste celotne mešanice. Po dajanju zdravila PROCYSBI v drugo brizgo povlecite 10 ml sadnega soka ali vode in izperite gastrostomo, da zagotovite, da se mešanica jabolčne čežane ali sadne marmelade in zrn ne bo prijela na gastrostomo. Pripravljeno mešanico je treba dati v 2 urah in jo lahko po pripravi do uporabe hranite v hladilniku. Mešanice ni dovoljeno shraniti.

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

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

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

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

Odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 06. september 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 26. julij 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo 96
43122 Parma
Italija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

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

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

PROCYSBI 25 mg gastrorezistentne trde kapsule
cisteamin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

gastrorezistentna trda kapsula

60 gastrorezistentnih trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Zavržite 30 dni po odprtju zaščitne folije.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/13/861/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PROCYSBI 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

PROCYSBI 25 mg gastrorezistentne trde kapsule
cisteamin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

gastrorezistentna trda kapsula

60 gastrorezistentnih trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Zavržite 30 dni po odprtju zaščitne folije.

Datum odprtja:

Uporabite do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Po odprtju shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/13/861/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

PROCYSBI 75 mg gastrorezistentne trde kapsule
cisteamin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

gastrorezistentna trda kapsula

250 gastrorezistentnih trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Zavržite 30 dni po odprtju zaščitne folije.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/13/861/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PROCYSBI 75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

PROCYSBI 75 mg gastrorezistentne trde kapsule
cisteamin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

gastrorezistentna trda kapsula
250 gastrorezistentnih trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Zavržite 30 dni po odprtju zaščitne folije.
Datum odprtja:
Uporabite do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/13/861/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

PROCYSBI 75 mg gastrorezistentna zrnca
cisteamin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

gastrorezistentna zrnca

120 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Vsaka vrečica je samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Ne zdrobite ali žvečite.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Vrečice shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Neodprte vrečice lahko shranite pri temperaturi do 25 °C, za enkratno obdobje največ 4 mesecev, nato pa morate zdravilo zavreči.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/13/861/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PROCYSBI 75 mg zrnca

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VREČICA

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

PROCYSBI 75 mg gastrorezistentna zrnca
cisteamin

2. POSTOPEK UPORABE

peroralna uporaba

Samo za enkratno uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

75 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

PROCYSBI 300 mg gastrozistentna zrnca
cisteamin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje 300 mg cisteamina (v obliki merkaptaminijevega bitartrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

gastrozistentna zrnca

120 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Vsaka vrečica je samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Ne zdrobite ali žvečite.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Vrečice shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Neodprte vrečice lahko shranite pri temperaturi do 25 °C, za enkratno obdobje največ 4 mesecev, nato pa morate zdravilo zavreči.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/13/861/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PROCYSBI 300 mg zrnca

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VREČICA

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

PROCYSBI 300 mg gastrorezistentna zrnca
cisteamin

2. POSTOPEK UPORABE

peroralna uporaba

Za enkratno uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

300 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

PROCYSBI 25 mg gastrorezistentne trde kapsule PROCYSBI 75 mg gastrorezistentne trde kapsule

cisteamin (merkaptaminijev bitartrat)

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

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo PROCYSBI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PROCYSBI
3. Kako jemati zdravilo PROCYSBI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila PROCYSBI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo PROCYSBI in za kaj ga uporabljamo

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

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PROCYSBI

Ne jemljite zdravila PROCYSBI

- če ste alergični na cisteamin (imenovan tudi merkaptamin) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste alergični na penicilamin (to ni »penicilin«, ampak zdravilo, ki ga uporabljamo za zdravljenje Wilsonove bolezni);
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

- Ker peroralna uporaba cisteamina ne preprečuje nalaganja cistinskih kristalov v očesu, morate še naprej uporabljati kapljice za oko s cisteaminom, ki vam jih je predpisal zdravnik.
- Otrokom, mlajšim od 6 let, ne smete dajati celih kapsul cisteamina, saj obstaja nevarnost zadušitve (glejte poglavje 3 »Kako jemati zdravilo PROCYSBI – Način uporabe«).

- Pri bolnikih, ki jemljejo velike odmerke cisteamina, se lahko pojavijo resne kožne lezije. Vaš zdravnik bo redno spremljal vašo kožo in kosti ter po potrebi zmanjšal odmerke ali prekinil zdravljenje (glejte poglavje 4).
- Pri bolnikih, ki jemljejo cisteamin, se lahko pojavijo želodčne in črevesne razjede ter krvavitve (glejte poglavje 4).
- Pri uporabi cisteamina se lahko pojavijo tudi drugi prebavni simptomi, ki vključujejo siljenje na bruhanje, bruhanje, anoreksijo in bolečine v želodcu. Če se to zgodi, lahko zdravnik prekine zdravljenje in spremeni odmerek.
- Posvetujte se z zdravnikom, če opazite kakršne koli neobičajne simptome želodčnih težav ali spremembe simptomov želodčnih težav.
- Pri uporabi cisteamina se lahko pojavijo simptomi, kot so epileptični napadi, utrujenost, zaspanost, depresija in boleznin možganov (encefalopatija). Če opazite omenjene simptome, se posvetujte z zdravnikom, ki bo prilagodil odmerek.
- Pri uporabi cisteamina se lahko pojavi nenormalno delovanje jeter ali zmanjšanje števila belih krvnih celic (levkopenija). Zdravnik bo redno spremljal vašo krvno sliko in delovanje jeter.
- Zdravnik vas bo spremljal glede benigne intrakranialne hipertenzije (cerebralnega psevdotumorja) in/ali otekanja vidnega živca (papiloedem), ki sta povezana z uporabo cisteamina. Imeli boste redne preglede oči za odkrivanje te bolezni, saj lahko zgodnje zdravljenje prepreči izgubo vida.

Druga zdravila in zdravilo PROCYSBI

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

Zdravilo PROCYSBI skupaj s hrano in pijačo

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

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

Nosečnost in dojenje

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

Zdravila ne smete jemati, če ste noseči, še zlasti pa ne v prvem trimesečju. Pred začetkom zdravljenja morate opraviti test nosečnosti, ki mora biti negativen, med zdravljenjem pa morate uporabljati primerno kontracepcijsko metodo. Če načrtujete zanositev ali če zanosite, se nemudoma posvetujte z zdravnikom, ki vam bo svetoval glede prekinitve zdravljenja, saj bi lahko nadaljnje zdravljenje škodilo nerojenemu otroku.

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo PROCYSBI vsebuje natrij

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

3. Kako jemati zdravilo PROCYSBI

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

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

Urnik jemanja zdravila

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

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

Ne povečujte ali zmanjšujte količine zdravila brez odobritve zdravnika.

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

Trajanje zdravljenja

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

Način uporabe

Zdravilo lahko jemljete izključno skozi usta.

Da bi zdravilo delovalo pravilno, morate upoštevati naslednje:

- Za bolnike, ki lahko pogoltnejo celo kapsulo:
pogoltnite celo kapsulo s kislom pijačo (na primer pomarančnim sokom ali katerim koli drugim kislim sokom) ali vodo. Kapsul ali vsebine kapsul ne zdrobite ali žvečite. Otroci do 6. leta starosti morda ne bodo mogli pogoltniti gastrorezistentnih trdih kapsul in se lahko zadušijo. Otrokom do 6. leta starosti lahko zdravilo PROCYSBI dajete tako, da kapsulo odprete in vsebino stresete na hrano ali tekočino v skladu s spodnjimi navodili.
- Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti cele kapsule ali uporabljajo sondo za hranjenje:
Stresanje na hrano
Odprite gastrorezistentne trde kapsule in vsebino (zrnca) stresite na približno 100 gramov hrane, kot sta jabolčna čežana ali sadna marmelada. Na rahlo vmešajte zrnca v mehko hrano, tako da dobite mešanico zrnca in hrane. Pojejte celotno količino mešanice. Nato spijte približno 250 ml kisle pijače (npr. pomarančni sok ali kateri koli kisli sadni sok) ali vode za lažje požiranje mešanice.
Če mešanice ne pojedete takoj, jo lahko po pripravi do uporabe hranite v hladilniku (2 °C–8 °C) in jo pojedete v 2 urah po pripravi. Mešanice ne smete shranjevati več kot 2 uri.

Dajanje skozi sondo za hranjenje:

Odprite gastrorezistentne trde kapsule in vsebino (zrnca) stresite na približno 100 gramov jabolčne čežane ali sadne marmelade. Na rahlo vmešajte zrnca v mehko hrano, tako da dobite mešanico zrnca in mehke hrane. Mešanico dajte po gastrostomi, nazogastrični sondi ali gastrojejuno anastomozi z uporabo brizge s konico za kateter. Pred dajanjem zdravila PROCYSBI: Odprite gastrostomo v obliki gumba in pritrdite sondo za hranjenje. Izperite s 5 ml vode, da očistite gumb. Mešanico povlecite v brizgo. Priporočena se volumen največ 60 ml mešanice v brizgi s konico za kateter, ki jo uporabite z ravno sondo ali sondo za bolusno hranjenje. Odprtino brizge z mešanico zdravila PROCYSBI in hrane vstavite v odprtino sonde za hranjenje in jo v celoti napolnite z mešanico: če med dajanjem nežno pritisnete na brizgo in držite sondo za hranjenje v vodoravnem položaju, lahko pomagata preprečiti težave zaradi zamašitve. Za preprečevanje zamašitve je priporočljiva tudi uporaba goste tekoče hrane, kot sta jabolčna čežana ali sadna marmelada, ki se daje s hitrostjo 10 ml na vsakih 10 sekund, dokler

brizga ni popolnoma prazna. Ponavljajte zgoraj opisani korak, dokler ne daste celotne mešanice. Po dajanju zdravila PROCYSBI v drugo brizgo povlecite 10 ml sadnega soka ali vode in izperite gastrostomo, da zagotovite, da se mešanica zdravila PROCYSBI in hrane ne bo prijela na gastrostomo.

Če mešanice ne zaužijete takoj, jo lahko po pripravi do uporabe hranite v hladilniku (2 °C–8 °C) in jo zaužijete v 2 urah po pripravi. Mešanice ne smete shranjevati več kot 2 uri.

Za podrobna navodila o tem, kako pravilno dati zdravilo skozi sonde za hranjenje, ali če se pojavijo težave zaradi zamašitve, se posvetujte z zdravnikom vašega otroka.

Stresanje v pomarančni sok ali kateri koli kisli sadni sok ali vodo:

Odprite gastrozestentne trde kapsule in vsebino (zrnca) stresite v približno 100 do 150 ml kislega sadnega soka (na primer pomarančni sok ali kateri koli kisli sadni sok) ali vode.

Mešanico zdravila PROCYSBI in pijače 5 minut rahlo mešajte v skodelici ali stresajte v pokriti skodelici (npr. v otroški steklenički) in spijte mešanico.

Če mešanice ne popijete takoj, jo lahko po pripravi do uporabe hranite v hladilniku (2 °C–8 °C) in jo popijete v 30 minutah po pripravi. Mešanice ne smete shranjevati več kot 30 minut.

Dajanje mešanice s pijačo po peroralni brizgi:

Povlecite mešanico s pijačo v brizgo za odmerjanje in jo dajte neposredno v usta.

Če mešanice ne zaužijete takoj, jo lahko po pripravi do uporabe hranite v hladilniku (2 °C–8 °C) in jo zaužijete v 30 minutah po pripravi. Mešanice ne smete shranjevati več kot 30 minut.

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

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

Če ste vzeli večji odmerek zdravila PROCYSBI, kot bi smeli

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo PROCYSBI

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

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

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

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

Pogosti neželeni učinki (ki lahko prizadenejo največ 1 bolnika od 10 bolnikov):

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

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

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

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

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

- občutek siljenja na bruhanje
- bruhanje
- izguba teka
- driska
- povišana telesna temperatura
- občutek zaspanosti

Pogosti neželeni učinki:

- glavobol
- encefalopatija
- bolečine v trebuhu
- dispepsija
- neprijeten zadah iz ust in telesni vonj
- zgaga
- utrujenost

Občasni neželeni učinki:

- bolečine v spodnjih udih
- skolioza (deformacija hrbtenice)
- krhkost kosti
- sprememba barve las

- krči
- živčnost
- halucinacije
- prizadetost ledvic, ki je razvidna iz oteklih okončin in porasta telesne mase

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila PROCYSBI

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

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

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

Po odprtju shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo PROCYSBI

- Učinkovina je cisteamin (v obliki merkaptaminijevega bitartrata).

PROCYSBI 25 mg gastrorezistentne trde kapsule

Ena gastrorezistentna trda kapsula vsebuje 25 mg cisteamina.

PROCYSBI 75 mg gastrorezistentne trde kapsule

Ena gastrorezistentna trda kapsula vsebuje 75 mg cisteamina.

- Druge sestavine zdravila so:
 - v kapsulah: mikrokristalna celuloza, kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1:1), hipromeloza, smukec, trietilcitrát, natrijev lavrilsulfát (glejte poglavje »Zdravilo PROCYSBI vsebuje natrij«);
 - v ovoju kapsul: želatina, titanov dioksid (E171), indigotin (E132);
 - v črnilu za tisk: šelak, povidon (K-17), titanov dioksid (E171).

Izgled zdravila PROCYSBI in vsebina pakiranja

- Zdravilo PROCYSBI 25 mg je na voljo v obliki modrih gastrorezistentnih trdih kapsul (velikosti 15,9 x 5,8 mm). Na svetlomodrem pokrovčku je z belim črnilom odtisnjen logotip »PRO«, na svetlomodrem osrednjem delu pa je odtisnjena bela oznaka »25 mg«. Bela plastenka vsebuje 60 kapsul. Pokrovček je varen za otroke in ima zaščitno folijo. Vsaka plastenka vsebuje dva plastična valjčka, ki zagotavljata dodatno zaščito pred vlago in zrakom.
- Zdravilo PROCYSBI 75 mg je na voljo v obliki modrih gastrorezistentnih trdih kapsul (velikosti 21,7 x 7,6 mm). Na temnomodrem pokrovčku je z belim črnilom odtisnjen logotip

»PRO«, na svetlomodrem osrednjem delu pa je odtisnjena bela oznaka »75 mg«. Bela platenka vsebuje 250 kapsul. Pokrovček je varen za otroke in ima zaščitno folijo. Vsaka platenka vsebuje tri plastične valjčke, ki zagotavljajo dodatno zaščito pred vlago in zrakom.

- Med uporabo naj valjčki ostanejo v posamezni platenki. Po uporabi lahko valjčke odvržete skupaj s platenko.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo 96
43122 Parma
Italija

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

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

Navodilo za uporabo

PROCYSBI 75 mg gastrorezistentna zrnca PROCYSBI 300 mg gastrorezistentna zrnca

cisteamin (merkaptaminijev bitartrat)

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

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo PROCYSBI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PROCYSBI
3. Kako jemati zdravilo PROCYSBI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila PROCYSBI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo PROCYSBI in za kaj ga uporabljamo

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

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo PROCYSBI

Ne jemljite zdravila PROCYSBI

- če ste alergični na cisteamin (imenovan tudi merkaptamin) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste alergični na penicilamin (to ni »penicilin«, ampak zdravilo, ki ga uporabljamo za zdravljenje Wilsonove bolezni);
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

- Ker peroralna uporaba cisteamina ne preprečuje nalaganja cistinskih kristalov v očesu, morate še naprej uporabljati kapljice za oko s cisteaminom, ki vam jih je predpisal zdravnik.
- Pri bolnikih, ki jemljejo velike odmerke cisteamina, se lahko pojavijo resne kožne lezije. Vaš zdravnik bo redno spremljal vašo kožo in kosti ter po potrebi zmanjšal odmerek ali prekinil zdravljenje (glejte poglavje 4).

- Pri bolnikih, ki jemljejo cisteamin, se lahko pojavijo želodčne in črevesne razjede ter krvavitve (glejte poglavje 4).
- Pri uporabi cisteamina se lahko pojavijo tudi drugi prebavni simptomi, ki vključujejo siljenje na bruhanje, bruhanje, anoreksijo in bolečine v želodcu. Če se to zgodi, lahko zdravnik prekine zdravljenje in spremeni odmerek.
- Posvetujte se z zdravnikom, če opazite kakršne koli neobičajne simptome želodčnih težav ali spremembe simptomov želodčnih težav.
- Pri uporabi cisteamina se lahko pojavijo simptomi, kot so epileptični napadi, utrujenost, zaspanost, depresija in boleznin možganov (encefalopatija). Če opazite omenjene simptome, se posvetujte z zdravnikom, ki bo prilagodil odmerek.
- Pri uporabi cisteamina se lahko pojavi nenormalno delovanje jeter ali zmanjšanje števila belih krvnih celic (levkopenija). Zdravnik bo redno spremljal vašo krvno sliko in delovanje jeter.
- Zdravnik vas bo spremljal glede benigne intrakranialne hipertenzije (cerebralnega psevdotumorja) in/ali otekanja vidnega živca (papiloedem), ki sta povezana z uporabo cisteamina. Imeli boste redne preglede oči za odkrivanje te bolezni, saj lahko zgodnje zdravljenje prepreči izgubo vida.

Druga zdravila in zdravilo PROCYSBI

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

Zdravilo PROCYSBI skupaj s hrano in pijačo

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

Glejte tudi poglavje 3 »Kako jemati zdravilo PROCYSBI – Način uporabe«.

Nosečnost in dojenje

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

Zdravila ne smete jemati, če ste noseči, še zlasti pa ne v prvem trimesečju. Pred začetkom zdravljenja morate opraviti test nosečnosti, ki mora biti negativen, med zdravljenjem pa morate uporabljati primerno kontracepcijsko metodo. Če načrtujete zanositev ali če zanosite, se nemudoma posvetujte z zdravnikom, ki vam bo svetoval glede prekinitve zdravljenja, saj bi lahko nadaljnje zdravljenje škodilo nerojenemu otroku.

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo PROCYSBI vsebuje natrij

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

3. Kako jemati zdravilo PROCYSBI

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

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

Urnik jemanja zdravila

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

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

Ne povečujte ali zmanjšujte količine zdravila brez odobritve zdravnika.

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

Trajanje zdravljenja

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

Način uporabe

Zdravilo lahko jemljete izključno skozi usta.

Vsako vrečico lahko uporabite samo enkrat.

Da bi zdravilo delovalo pravilno, morate upoštevati naslednje:

Odprite vrečico in stresite vsa zrnca na obrok hrane (na primer jabolčno čežano ali sadno marmelado) in jih pojedite ali dajte skozi sonde za hranjenje ali pa jih zmešajte s kisljo pijačo (na primer pomarančni sok ali kateri koli kisli sadni sok) ali vodo in spijte. Zrnca ne zdrobite ali žvečite.

Stresanje na hrano

Odprite vrečico in stresite vsa zrnca na približno 100 gramov hrane, kot sta jabolčna čežana ali sadna marmelada. Na rahlo vmešajte zrnca v mehko hrano, tako da dobite mešanico zrnca in hrane. Pojedite celotno količino mešanice. Nato spijte približno 250 ml kisle pijače (na primer pomarančni sok ali kateri koli kisli sadni sok) ali vode za lažje požiranje mešanice. Če mešanice ne pojedete takoj, jo lahko po pripravi do uporabe hranite v hladilniku (2 °C–8 °C) in jo pojedite v 2 urah po pripravi. Mešanice ne smete shranjevati več kot 2 uri.

Dajanje skozi sonde za hranjenje

Odprite vrečico in stresite zrnca na približno 100 gramov jabolčne čežane ali sadne marmelade. Na rahlo vmešajte zrnca v mehko hrano, tako da dobite mešanico zrnca in mehke hrane. Mešanico dajte po gastrostomi, nazogastrični sondi ali gastrojejunu anastomozi z uporabo brizge s konico za kateter. Pred dajanjem zdravila PROCYSBI: Odprite gastrostomo v obliki gumba in pritrdite sondo za hranjenje. Izperite s 5 ml vode, da očistite gumb. Mešanico povlecite v brizgo. Priporoča se volumen največ 60 ml mešanice v brizgi s konico za kateter, ki jo uporabite z ravno sondo ali sondo za bolusno hranjenje. Odprtino brizge z mešanico zdravila PROCYSBI in hrane vstavite v odprtino sonde za hranjenje in jo v celoti napolnite z mešanico: če med dajanjem nežno pritisnete na brizgo in držite sondo za hranjenje v vodoravnem položaju, lahko pomagate preprečiti težave zaradi zamašitve. Za preprečevanje zamašitve je priporočljiva tudi uporaba gosto tekoče hrane, kot sta jabolčna čežana ali sadna marmelada, ki se daje s hitrostjo 10 ml na vsakih 10 sekund, dokler brizga ni popolnoma prazna. Ponavljajte zgoraj opisani korak, dokler ne daste celotne mešanice. Po dajanju zdravila PROCYSBI v drugo brizgo povlecite 10 ml sadnega soka ali vode in izperite gastrostomo, da zagotovite, da se mešanica zdravila PROCYSBI in hrane ne bo prijela na gastrostomo. Če mešanice ne zaužijete takoj, jo lahko po pripravi do uporabe hranite v hladilniku (2 °C–8 °C) in jo zaužijete v 2 urah po pripravi. Mešanice ne smete shranjevati več kot 2 uri. Za podrobna navodila o tem, kako pravilno dati zdravilo skozi sonde za hranjenje, ali če se pojavijo težave zaradi zamašitve, se posvetujte z zdravnikom vašega otroka.

Stresanje v pomarančni sok ali kateri koli kisli sadni sok ali vodo

Odprite vrečico in stresite zrnca v približno 100 do 150 ml kislega sadnega soka (na primer pomarančni sok ali kateri koli kisli sadni sok) ali vode. Mešanico zdravila PROCYSBI in pijače 5 minut rahlo mešajte v skodelici ali stresajte v pokriti skodelici (npr. v otroški steklenički) in spijte mešanico.

Če mešanice ne popijete takoj, jo lahko po pripravi do uporabe hranite v hladilniku (2 °C–8 °C) in jo popijete v 30 minutah po pripravi. Mešanice ne smete shranjevati več kot 30 minut.

Dajanje mešanice s pijačo po peroralni brizgi

Povlecite mešanico s pijačo v brizgo za odmerjanje in jo dajte neposredno v usta.

Če mešanice ne zaužijete takoj, jo lahko po pripravi do uporabe hranite v hladilniku (2 °C–8 °C) in jo zaužijete v 30 minutah po pripravi. Mešanice ne smete shranjevati več kot 30 minut.

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

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

Če ste vzeli večji odmerek zdravila PROCYSBI, kot bi smeli

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo PROCYSBI

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

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

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

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

Pogosti neželeni učinki (ki lahko prizadenejo največ 1 bolnika od 10 bolnikov):

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

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

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

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

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

- občutek siljenja na bruhanje
- bruhanje
- izguba teka
- driska
- povišana telesna temperatura
- občutek zaspanosti

Pogosti neželeni učinki:

- glavobol
- encefalopatija
- bolečine v trebuhu
- dispepsija
- neprijeten zadah iz ust in telesni vonj
- zgaga
- utrujenost

Občasni neželeni učinki:

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

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih

lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila PROCYSBI

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

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

Vrečice shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Neodprte vrečice lahko shranite zunaj hladilnika pri temperaturi do 25 °C za enkratno obdobje največ 4 mesecev. Nato morate zdravilo zavreči.

Vsaka vrečica je samo za enkratno uporabo.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo PROCYSBI

- Učinkovina je cisteamin (v obliki merkaptaminijevega bitartrata).
PROCYSBI 75 mg gastrorezistentna zrnca
Ena vrečica z gastrorezistentnimi zrci vsebuje 75 mg cisteamina.

PROCYSBI 300 mg gastrorezistentna zrnca

Ena vrečica z gastrorezistentnimi zrci vsebuje 300 mg cisteamina.

- Druge sestavine zdravila so: mikrokristalna celuloza, kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1:1), hipromeloza, smukec, trietilcitrat, natrijev lavrilsulfat (glejte poglavje »Zdravilo PROCYSBI vsebuje natrij«).

Izgled zdravila PROCYSBI in vsebina pakiranja

- Zdravilo PROCYSBI 75 mg je na voljo v obliki belih do belkastih gastrorezistentnih zrc v vrečicah. Eno pakiranje vsebuje 120 vrečic.
- Zdravilo PROCYSBI 300 mg je na voljo v obliki belih do belkastih gastrorezistentnih zrc v vrečicah. Eno pakiranje vsebuje 120 vrečic.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

Proizvajalec

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Italija

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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