

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PROCYSBI 25 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
PROCYSBI 75 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

PROCYSBI 25 mg твърда стомашно-устойчива капсула

Всяка твърда стомашно-устойчива капсула съдържа 25 mg цистеамин (cysteamine) (под формата на меркаптаминов битартарат).

PROCYSBI 75 mg твърда стомашно-устойчива капсула

Всяка твърда стомашно-устойчива капсула съдържа 75 mg цистеамин (cysteamine) (под формата на меркаптаминов битартарат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда стомашно-устойчива капсула

PROCYSBI 25 mg стомашно-устойчива твърда капсула

Светлосини твърди капсули размер 3 (15,9 x 5,8 mm) с отпечатан с бяло мастило надпис „25 mg“ и светлосиньо капаче с отпечатано с бяло мастило лого „PRO“.

PROCYSBI 75 mg стомашно-устойчива твърда капсула

Светлосини твърди капсули размер 0 (21,7 x 7,6 mm) с отпечатан с бяло мастило надпис „75 mg“ и тъмносиньо капаче с отпечатано с бяло мастило лого „PRO“.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

PROCYSBI е показан за лечение на доказана нефропатична цистиноза. Цистеамин намалява натрупването на цистин в някои клетки (напр. левкоцити, мускулни и чернодробни клетки) при пациенти с нефропатична цистиноза, а когато лечението е започнато рано, забавя развитието на бъбречна недостатъчност.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с PROCYSBI трябва да се започва под наблюдението на лекар с опит в лечението на цистиноза.

За да се постигне максимална полза, лечението с цистеамин трябва да започне веднага след потвърждаване на диагнозата (т.е. повишени левкоцитни нива на цистин).

Дозировка

Концентрацията на цистин в левкоцитите може, например, да бъде измерена с редица различни методи като анализ на конкретни подвидове левкоцити (например анализ за гранулоцити) или анализ на смесени левкоцити, като таргетните стойности при всеки анализ са различни.

Медицинските специалисти трябва да направят справка със специфичните за анализа терапевтични цели, предоставени от отделните лаборатории, където се прави изследването, когато се вземат решения относно диагнозата и дозирането на PROCYSBI при пациенти с цистиноза. Например, терапевтичната цел е да се поддържа ниво на цистин в левкоцитите $< 1 \text{ nmol хемицистин/mg протеин}$ (при измерване с използване на анализа на смесени левкоцити), 30 минути след приема. При пациенти, придържащи се към постоянна доза PROCYSBI, и които не разполагат с лесен достъп до подходяща лаборатория за измерване на левкоцитните нива на цистин, целта на лечението е плазмената концентрация на цистеамин да се поддържа $> 0,1 \text{ mg/l}$, 30 минути след приема.

Определяне на времето на измерване: PROCYSBI трябва да се прилага на всеки 12 часа.

Определянето на нивата на цистин в левкоцитите и/или цистеамин в плазмата трябва да се извърши 12,5 часа след приема на вечерната доза предишния ден, следователно 30 минути след прилагане на следващата сутрешна доза.

Преминаване на пациенти от цистеаминов битартарат твърди капсули с незабавно освобождаване на PROCYSBI

Пациенти с цистиноза, приемащи цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване, могат да преминат на обща дневна доза PROCYSBI, равна на предишната им обща дневна доза цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване. Общата дневна доза трябва да се раздели на два приема и да се прилага на всеки 12 часа. Максималната препоръчителна доза цистеамин е $1,95 \text{ g/m}^2/\text{ден}$. Не се препоръчва употребата на дози над $1,95 \text{ g/m}^2/\text{ден}$ (вж. точка 4.4).

Пациентите, които преминават от цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване на PROCYSBI, трябва да измерват левкоцитните нива на цистина на 2 седмици и след това на всеки 3 месеца за оценка на оптималната доза, както е описано по-горе.

Новодиагностицирани възрастни пациенти

Лечението на новодиагностицирани възрастни пациенти трябва да започне от $1/6$ до $1/4$ от таргетната поддържаща доза PROCYSBI. Таргетната поддържаща доза е $1,3 \text{ g/m}^2/\text{ден}$, разделена на две отделни дози, приемани на 12 часа (вж. таблица 1 по-долу). Дозата трябва да се повишава, ако има достатъчна поносимост и нивото на цистин в левкоцитите остава $> 1 \text{ nmol хемицистин/mg протеин}$ (при измерване с използване на анализа на смесени левкоцити). Максималната препоръчителна доза цистеамин е $1,95 \text{ g/m}^2/\text{ден}$. Не се препоръчва употребата на дози над $1,95 \text{ g/m}^2/\text{ден}$ (вж. точка 4.4).

Таргетните стойности, дадени в КХП, са получени с използване на анализа на смесени левкоцити. Трябва да се отбележи, че терапевтичните цели при изчерпване на цистина са специфични за анализа и различните анализи имат специфични терапевтични цели. Ето защо, медицинските специалисти трябва да направят справка със специфичните за анализа терапевтични цели, предоставени от отделните лаборатории, където се прави изследването.

Новодиагностицирани педиатрични пациенти

Таргетната поддържаща доза от $1,3 \text{ g/m}^2/\text{ден}$ може да се изчисли приблизително по следната таблица, която взема предвид площта на телесната повърхност и телесното тегло.

Таблица 1: Препоръчителна доза

Тегло в килограми	Препоръчителна доза в mg на 12 часа*
0 – 5	200
5 – 10	300
11 – 15	400
16 – 20	500
21 – 25	600

Тегло в килограми	Препоръчителна доза в mg на 12 часа*
26 – 30	700
31 – 40	800
41 – 50	900
>50	1000

*Може да е необходима по-висока доза, за да се постигне таргетната концентрация на цистин в левкоцитите.
Не се препоръчва употребата на дози над 1,95 g/m²/ден

Пропуснати дози

Ако се пропусне доза, тя трябва да се приеме, колкото е възможно по-скоро. Ако остават до четири часа преди следващата доза, пропуснатата доза трябва да се прескочи, с връщане към редовната схема на прилагане. Дозата не трябва да се удвоява.

Специални популации

Пациенти с лоша поносимост

Пациенти с по-лоша поносимост продължават да получават значителна полза, ако нивата на цистин в левкоцитите са под 2 nmol хемицистин/mg протеин (при измерване с използване на анализа на смесени левкоцити). За постигане на това ниво дозата на цистеамин може да бъде повишена до максимум 1,95 g/m²/ден. Дозата от 1,95 g/m²/ден под формата на цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване е свързана с повишена честота на оттегляне от лечението поради непоносимост и повишена честота на нежелани събития. Ако цистеамин първоначално се понася лошо поради симптоми от страна на стомашно-чревния (СЧ) тракт или преходни кожни обриви, лечението трябва временно да бъде спряно, след това отново да бъде започнато с по-ниска доза, която постепенно да се увеличава до подходящата доза (вж. точка 4.4).

Пациенти на диализа или след трансплантация

Опитът показва, че някои форми на цистеамин са с по-лоша поносимост (т.е. водят до повече нежелани реакции), ако пациентите са на диализа. При тези пациенти се препоръчва внимателно проследяване на левкоцитните нива на цистина.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Обикновено не се налага промяна на дозата; левкоцитните нива на цистина обаче трябва да бъдат проследявани.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Обикновено не се налага промяна на дозата; левкоцитните нива на цистина обаче трябва да бъдат проследявани.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Този лекарствен продукт може да се прилага чрез поглъщане на капсулите цели, както и чрез поръсване на съдържимото на капсулите (гранули с ентросолвентна обвивка) върху храна или доставяне през стомашна сонда за хранене.

Не смачквайте и не дъвчете капсулите или съдържанието на капсулите.

Приложение с храна

Цистеаминов битартарат може да се прилага със сок от кисели плодове или вода.

Цистеаминов битартарат не трябва да се приема с храна, богата на мазнини или протеини, или със замразени храни като сладолед. Пациентите трябва да се опитат системно да избягват хранене и млечни продукти в продължение на най-малко 1 час преди и 1 час след приема на

PROCYSBI. Ако не е възможно въздържане от прием на храна през този период, допустимо е да се консумира само малко количество (~ 100 g) храна (за предпочитане, въглехидрати) по време на часа преди и след приложение на PROCYSBI. Важно е приемът на PROCYSBI да се съобрази с този на храната по последователен и възпроизводим във времето начин (вж. точка 5.2).

При педиатрични пациенти, при които съществува риск от аспирация, на възраст приблизително 6 години или по-малки, твърдите капсули трябва да се отворят и съдържимото да се поръси върху храна или течност, както е описано в точка 6.6.

За указания относно лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към която и да било форма на цистеамин (меркаптамин) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Свръхчувствителност към пенициламин
- Кърмене

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Не се препоръчва употребата на дози над 1,95 g/m²/ден (вж. точка 4.2).

Не е доказано, че пероралният цистеамин предпазва от отлагане на цистинови кристали в очите. Затова, когато за тази цел се използва цистеаминов офталмологичен разтвор, употребата му трябва да продължи.

Ако се диагностицира или планира бременност, лечението трябва да се преосмисли внимателно и пациентът трябва да бъде информиран за възможния тератогенен риск при цистеамин (вж. точка 4.6).

Интактни капсули PROCYSBI не трябва да се дават на деца на възраст под приблизително 6 години поради риск от аспирация (вж. точка 4.2).

Дерматологични

Има съобщения за сериозни кожни лезии при пациенти, лекувани с високи дози цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване или други соли на цистеамин, които са се повлияли от намаляване на дозата на цистеамин. Необходимо е лекарите да провеждат рутинно наблюдение на кожата и костите на пациентите, получаващи цистеамин.

Ако се появят кожни или костни аномалии, дозата на цистеамин трябва да се намали или спре. Лечението може да се поднови с по-ниска доза при стриктно наблюдение и след това се титрира бавно до съответната терапевтична доза (вж. точка 4.2). Ако се развие тежък кожен обрив като булозна еритема мултиформе или токсична епидермална некролиза, цистеамин не трябва да се прилага повторно (вж. точка 4.8).

Стомашно-чревни

СЧ язва и кървене се съобщават при пациенти, лекувани с лекарствената форма на цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване. Лекарите трябва да обръщат внимание на признаци на язва и кървене и да информират пациентите и/или настойниците за признаци и симптоми на сериозна СЧ токсичност и какви стъпки да се предприемат, ако се появят.

Симптоми от страна на стомашно-чревния тракт, включително гадене, повръщане, анорексия и абдоминална болка се свързват с цистеамин.

Стриктури на илео-цекума и дебелото черво (фиброзираща колонопатия) са описани за първи път при пациенти с кистозна фиброза, на които са дадени високи дози панкреасни ензими под формата на таблетки с ентérosолвентно покритие от съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат (1:1), едно от помощните вещества в PROCYSBI. Като предпазна мярка необичайни абдоминални симптоми или промени в абдоминалните симптоми трябва да бъдат клинично оценени, за да се изключи възможността за фиброзираща колонопатия.

Централна нервна система (ЦНС)

Симптоми от страна на ЦНС като гърчове, летаргия, сомнолентност, депресия и енцефалопатия се свързват с цистеамин. Ако се проявят симптоми от страна на ЦНС, пациентът трябва да бъде внимателно оценен и при необходимост да се коригира дозата. Пациентите не трябва да извършват потенциално опасни дейности, докато станат известни ефектите от цистеамин върху психичната дейност (вж. точка 4.7).

Левкопения и абнормна чернодробна функция

Цистеамин понякога се свързва с обратима левкопения и абнормна чернодробната функция. Поради това е необходимо проследяване на кръвната картина и чернодробната функция.

Доброкачествена интракраниална хипертония

Има съобщения за случаи на доброкачествена интракраниална хипертония (или мозъчен псевдотумор (РТС)) и/или папиледем, свързани с лечението с цистеаминов битартат, които отшумяват с добавянето на лечение с диуретици (постмаркетингов опит с лекарствената форма на цистеаминов битартат с незабавно освобождаване). Лекарите трябва да инструктират пациентите да съобщават всеки от следните симптоми: главоболие, шум в ушите, замайване, гадене, диплопия, замъглено виждане, загуба на зрение, болка зад окото или болка при движение на очите. За ранното идентифициране на това състояние е необходимо периодично провеждане на очен преглед, а когато това се случи, трябва да се предприеме своевременно лечение, за да се предотврати загуба на зрението.

PROCYSBI съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не може да се изключи, че цистеамин е клинично значим индуктор на CYP ензимите, инхибитор на P-гр и BCRP на интестинално ниво и инхибитор на чернодробните ъптейк транспортери (OATP1B1, OATP1B3 и OCT1).

Едновременно приложение със заместителна терапия с електролити и минерали

Цистеамин може да се прилага със заместителна терапия с електролити (с изключение на бикарбонат) и минерали, необходима за лечение на синдрома на Fanconi, както и с витамин D и тироидни хормони. Приложението на бикарбонат трябва да бъде най-малко един час преди или един час след приложението на PROCYSBI, за да се избегне възможно по-ранно освобождаване на цистеамин.

При някои пациенти са използвани едновременно индометацин и цистеамин. В случаи на пациенти с бъбречни трансплантации заедно с цистеамин са използвани лекарства срещу отхвърлянето.

Едновременното прилагане на инхибитора на протонната помпа омепразол и PROCYSBI *in vivo* не показва ефекти върху експозицията на цистеаминов битартат.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани за риска от тератогенност и да бъдат посъветвани да използват подходящ метод за контрацепция по време на курса на лечение. Отрицателният тест за бременност трябва да бъде потвърден преди започване на лечение.

Бременност

Няма достатъчно данни от употребата на цистеамин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително тератогенеза (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Ефектът на нелекуваната цистиноза върху бременността също не е известен. Поради това цистеаминов битартарат не трябва да се прилага по време на бременност, особено през първия триместър, освен ако не е категорично необходимо (вж. точка 4.4).

Ако се диагностицира или планира бременност, лечението трябва да се преосмисли внимателно.

Кърмене

Екскрецията на цистеамин в човешката кърма не е известна. Поради резултатите от проучванията при животни с кърмещи женски и новородени (вж. точка 5.3) обаче кърменето е противопоказано при жени, приемащи PROCYSBI (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Ефекти върху фертилитета са наблюдавани при проучвания върху животни (вж. точка 5.3). Азооспермия се съобщава при пациенти от мъжки пол с цистиноза.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Цистеамин повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Цистеамин може да причини сомнолентност. При започване на лечението пациентите не трябва да участват в потенциално опасни дейности, докато не станат известни ефектите на лекарствения продукт върху всеки индивид.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

По отношение на лекарствената форма на цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване, при приблизително 35% от пациентите може да се очаква да се появят нежелани реакции. Те са свързани главно със стомашно-чревния тракт и централната нервна система. Когато тези реакции се появят при започване на лечението с цистеамин, временното спиране и повторното започване на лечението с постепенно повишаващи се дози на активното вещество може да бъде ефективно за подобряване на поносимостта.

При клинични проучвания с участието на здрави доброволци най-честите нежелани реакции са много чести стомашно-чревни симптоми (16%) и се наблюдават най-вече като единични епизоди, които са били леки до умерени по тежест. Профилът на нежеланите реакции при здрави индивиди е подобен на профила на нежеланите реакции при пациенти със стомашно-чревни нарушения (диария и коремна болка).

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите реакции е определена, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Нежелани реакции

Системо-органен клас по MedDRA	Честота: нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести: Левкопения
Нарушения на имунната система	Нечести: Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести: Анорексия
Психични нарушения	Нечести: Нервност, халюцинации
Нарушения на нервната система	Чести: Главоболие, енцефалопатия Нечести: Сомнолентност, гърчове
Стомашно-чревни нарушения	Много чести: Повръщане, гадене, диария Чести: Коремни болки, неприятен дъх, диспепсия, гастроентерит Нечести: Стомашно-чревна язва
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: Лоша миризма от кожата, обрив Нечести: Промени в цвета на косата, кожни стрии, крехка кожа (молускоиден псевдотумор на лактите)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести: Хиперекстензия на стави, болки в краката, <i>genu valgum</i> , остеопения, компресионна фрактура, сколиоза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести: Нефрозен синдром
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести: Летаргия, пирексия Чести: Астения
Изследвания	Чести: Отклонения в чернодробните функционални тестове

Описание на избрани нежелани реакции

Опит с PROCYSBI в клинични проучвания

В клинични проучвания, сравняващи PROCYSBI с лекарствената форма на цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване, една трета от пациентите показват много чести СЧ нарушения (гадене, повръщане, болки в корема). Наблюдавани са също чести нарушения на нервната система (главоболие, сомнолентност и летаргия) и чести общи нарушения (астения).

Постмаркетингов опит с лекарствената форма на цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване

Доброкачествена интракраниална хипертония (или мозъчен псевдотумор (РТС)) с папиледем; кожни лезии, молускоидни псевдотумори, стрии по кожата, крехка кожа; хиперекстензия на стави, болки в краката, *genu valgum*, остеопения, компресионна фрактура и сколиоза са съобщени при приложение на цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване (вж. точка 4.4).

Съобщават се два случая на нефрозен синдром до 6 месеца след започване на лечението с прогресивно възвръщане след спиране на лечението. Хистологичното изследване показва мембранозен гломерулонефрит на бъбречната алоприсадка в единия случай и хиперсензитивен интерстициален нефрит в другия.

Съобщават се няколко случая на синдром на Ehlers-Danlos на лактите при деца, хронично лекувани с високи дози от различни продукти, съдържащи цистеамин (цистеамин хлорхидрат или цистамин, или цистеаминов битартарат), предимно над максималната доза от 1,95 g/m²/ден. В някои случаи кожните лезии са свързани с кожни стрии и костни лезии, наблюдавани първоначално при рентгенологично изследване. Съобщаваните костни нарушения са genu valgum, болки в краката и стави с хиперекстензия, остеопения, компресионна фрактура и сколиоза. В няколкото случая, при които е извършен хистопатологичен преглед на кожата, резултатите предполагат ангиоендотелиоматоза. Един пациент е починал след това от остра церебрална исхемия с изразена васкулопатия. При някои пациенти кожните лезии върху лактите регресират след понижение на дозата на цистеамин с незабавно освобождаване (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Предозирането на цистеамин може да причини прогресивна летаргия.

В случай на предозиране трябва да се осигури подходящо подпомагане на дихателната и сърдечносъдовата система. Не е известен специфичен антидот. Не е известно дали цистеамин се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други средства, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, аминокиселини и производни, АТС код: A16AA04.

Цистеамин е най-простият стабилен аминотиол и е продукт от разграждането на аминокиселината цистеин. В лизозомите, цистеамин участва в реакция на тиол-дисулфиден обмен, превръщайки цистин в цистеин и цистеин-цистеамин смесен дисулфид, които при пациенти с цистиноза могат да излязат от лизозомата.

Нормалните индивиди и лицата, хетерозиготни за цистиноза, имат левкоцитни нива на цистин съответно < 0,2 и обикновено под 1 nmol хемицистин/mg протеин при измерване с използване на анализа на смесени левкоцити. Индивидите с цистиноза имат повишение на левкоцитните нива на цистин над 2 nmol хемицистин/mg протеин.

Левкоцитните нива на цистин при тези пациенти се мониторират за определяне на адекватността на дозиране, като при лечение с PROCYSBI измерването се извършва 30 минути след прилагане.

Основното фаза 3 рандомизирано, кръстосано ФК и ФД проучване (което е и първото по рода си рандомизирано проучване с лекарствената форма на цистеаминов битартарат с незабавно

освобождаване) показва, че в стационарно състояние пациентите, приемащи PROCYSBI на всеки 12 часа (Q12H), имат сходно изчерпване на левкоцитните нива на цистин в сравнение с формата на цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване, приемана на всеки 6 часа (Q6H). Рандомизирани са четиридесет и трима (43) пациенти; двадесет и седем (27) деца (на възраст от 6 до 12 години), петнадесет (15) юноши (на възраст от 12 до 21 години) и един (1) възрастен с цистиноза и с нормална бъбречна функция въз основа на изчислената скорост на гломерулна филтрация (*GFR*) (коригирана за телесната повърхност) > 30 ml/минута/1,73 m². От тези четиридесет и трима (43) пациенти, с изключение на двама (2), брат и сестра, които се оттеглят в края на първия период на кръстосване, поради предварително планирана операция на единия (1) от тях, четиридесет и един (41) пациенти завършват протокола. Двама (2) пациенти са били изключени от анализа по протокол, тъй като по време на периода на лечение с лекарствената форма на цистеамин с незабавно освобождаване тяхното левкоцитно ниво на цистин е нараснало над 2 nmol хемицистин/mg протеин. Тридесет и девет (39) пациенти са включени в окончателния основен анализ за ефикасност по протокол.

Таблица 3: Сравнение на нивата на цистин в левкоцитите след приложение на цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване и PROCYSBI

Популация по протокол (Per –Protocol (PP) Population) (N=39)		
	Лекарствена форма с незабавно освобождаване на цистеаминов битартарат	PROCYSBI
Ниво на цистин в левкоцитите (LS средни стойности ± SE) в nmol хемицистин/mg протеин*	0.44 ± 0.05	0.51 ± 0.05
Лечебен ефект (LS средни стойности ± SE; 95,8% ДИ; р-стойност)	0,08 ± 0,03; 0,01 до 0,15; < 0,0001	
Популация на всички оценени пациенти (ITT) (N=41)		
	Лекарствена форма с незабавно освобождаване на цистеаминов битартарат	PROCYSBI
Ниво на цистин в левкоцитите (LS средни стойности ± SE) в nmol хемицистин/mg протеин*	0.74 ± 0.14	0.53 ± 0.14
Лечебен ефект (LS средни стойности ± SE; 95,8% ДИ; р-стойност)	-0,21 ± 0,14; -0,48 до 0,06; < 0,001	

*Измерено с използване на анализа на смесени левкоцити

Четиридесет от четиридесет и един (40/41) пациенти, които са завършили основното проучване фаза 3, са включени в проспективно проучване с PROCYSBI, което остава отворено дотогава, докато PROCYSBI не може да бъде предписан от лекуващия им лекар. В това проучване нивото на цистин в левкоцитите, измерено с използване на анализа на смесени левкоцити, винаги е било средно под оптимален контрол при < 1 nmol хемицистин/mg протеин. Изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) не се променя за проучваната популация с течение на времето.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Относителната бионаличност е около 125% в сравнение с лекарствената форма на цистеамин с незабавно освобождаване.

Абсорбцията на PROCYSBI намалява при прием на храна 30 минути преди прилагане на дозата (приблизително 35% намаление на експозицията) и 30 минути след прилагане на дозата

(съответно около 16 или 45% намаление на експозицията при интактни и отворени капсули). Приемът на храна два часа след приложение не повлиява абсорбцията на PROCYSBI.

Разпределение

Свързването на цистеамин с плазмените белтъци *in vitro*, предимно с албумин, е приблизително 54% и не зависи от плазмената концентрация на лекарството в рамките на терапевтичния диапазон.

Биотрансформация

Доказано е, че елиминирането на непроменен цистеамин в урината е между 0,3 и 1,7% от общата дневна доза при четирима пациенти. По-голямата част от цистеамин се екскретира като сулфат.

In vitro данни показват, че съществува вероятност цистеаминов битартарат да се метаболизира чрез множество CYP ензими, включително CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1. При експериментални условия CYP2A6 и CYP3A4 не са включени в метаболизма на цистеаминов битартарат.

Елиминиране

Терминалният полуживот на цистеаминов битартарат е приблизително 4 часа.

Цистеаминов битартарат не е инхибитор на CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 *in vitro*.

In vitro: Цистеаминов битартарат е субстрат на P-gp и OCT2, но не е субстрат на BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 и OCT1. Цистеаминов битартарат е инхибитор на OAT1, OAT3 и OCT2.

Специални популации

Фармакокинетиката на цистеаминов битартарат не е проучена при специални популации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В публикуваните проучвания за генотоксичност на цистеамин се съобщава за индуциране на хромозомни аберации в култури от еукариотни клетъчни линии. Специалните проучвания с цистеамин не показват мутагенни ефекти при теста на Ames или кластогенен ефект при микронуклеарен тест при мишки. Проведен е бактериален тест за обратни мутации (тест на Ames) с цистеаминов битартарат, който се използва за PROCYSBI. Цистеаминов битартарат не показва мутагенни ефекти при този тест.

Проучванията върху репродукцията показват ембриофетотоксични ефекти (резорбции и загуба на фетуси след имплантацията) при плъхове при дозово ниво от 100 mg/kg/ден и при зайци, получаващи цистеамин 50 mg/kg/ден. Описани са тератогенни ефекти при плъхове, когато цистеамин се прилага през периода на органогенезата в доза от 100 mg/kg/ден.

Това се равнява на 0,6 g/m²/ден в плъха, което е малко по-малко от препоръчаната клинична поддържаща доза цистеамин, т.е. 1,3 g/m²/ден. Наблюдава се понижен фертилитет при плъхове при 375 mg/kg/ден – доза, при която се забавя наддаването на тегло. При тази доза, наддаването на тегло и преживяемостта на поколенията по време на кърменето също са понижени. Високите дози цистеамин увреждат способността на лактиращите женски да хранят своите малки. Единичните дози от лекарството инхибират секрецията на пролактин при животни.

Приложението на цистеамин при новородени плъхове предизвиква катаракти.

Високите дози цистеамин, прилагани перорално или парентерално, водят до дуоденални язви при плъхове и мишки, но не и при маймуни. Експерименталното приложение на лекарството предизвиква изчерпване на соматостатина при няколко животински вида. Последствието от това за клиничната употреба на лекарството не е известна.

Не са провеждани проучвания за карциногенност с цистеаминов битартарат твърди стомашно-устойчиви капсули.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

микрокристална целулоза
съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат (1:1)
хипромелоза
талк
триетилов цитрат
натриев лаурилсулфат

Състав на капсулата

желатин
титанов диоксид (E171)
индигокармин (E132)

Печатно мастило

шеллак
повидон К-17
титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години
Срок на годност по време на употреба: 30 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага.
След отваряне да не се съхранява над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PROCYSBI 25 mg твърда стомашно-устойчива капсула

50 ml бяла HDPE бутилка, съдържаща 60 твърди стомашно-устойчиви капсули, с един цилиндър със сушител 2 в 1 и един цилиндър с кислороден абсорбент, със защитена от деца запушалка от полипропилен.

Всяка бутилка съдържа два пластмасови цилиндъра, използвани за допълнителна защита срещу влага и въздух.

Съхранявайте двата цилиндъра във всяка бутилка по време на употреба на бутилката. След употреба цилиндрите може да се изхвърлят с бутилката.

PROCYSBI 75 mg твърда стомашно-устойчива капсула

400 ml бяла HDPE бутилка, съдържаща 250 твърди стомашно-устойчиви капсули, с един цилиндър със сушител 2 в 1 и два цилиндъра с кислороден абсорбент, със защитена от деца запушалка от полипропилен

Всяка бутилка съдържа три пластмасови цилиндъра, използвани за допълнителна защита срещу влага и въздух.

Съхранявайте трите цилиндъра във всяка бутилка по време на употреба на бутилката. След употреба цилиндрите може да се изхвърлят с бутилката.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Работа

Поръсване върху храна

Капсулите за сутрешната или за вечерната доза трябва да се отворят и съдържимото да се поръси върху приблизително 100 g ябълково пюре или плодов конфитюр. Внимателно разбъркайте съдържимото в меката храна до получаване на смес от цистеамин гранули и храна. Трябва да се изяде цялото количество от сместа. Това може да бъде последвано от 250 ml приемлива кисела течност – плодов сок (напр. портокалов сок или друг сок от кисели плодове) или вода. Сместа трябва да се консумира в рамките на 2 часа след приготвянето ѝ, като в интервала от времето на приготвянето до момента на прилагане може да се съхранява в хладилник.

Прилагане чрез сонди за хранене

Капсулите за сутрешната или за вечерната доза трябва да се отворят и съдържимото да се поръси върху приблизително 100 g ябълково пюре или плодов конфитюр. Внимателно разбъркайте съдържимото в меката храна до получаване на смес от цистеамин гранули и храна. Сместа трябва след това да се приложи през гастростомна тръба (G-тръба), назогастрална сонда или гастростомна-йеюностомна тръба, като се използва спринцовка с катетърен връх. Преди приложение на PROCYSBI: Разкопчайте бутона на G-тръбата и закрепете сондата за хранене. Промийте с 5 ml вода, за да почистите бутона. Изтеглете сместа в спринцовката. Препоръчва се обемът на сместа в спринцовката с катетърен връх да е максимум 60 ml при употреба със сонда за директно или болус хранене. Вкарайте върха на спринцовката, съдържаща смес от PROCYSBI/ябълково пюре/плодов конфитюр, в отвора на сондата за хранене и я напълнете докрай със сместа – внимателното натискане на буталото на спринцовката и задържането на сондата за хранене в хоризонтално положение по време на приложението може да предотврати проблеми поради запушване. За да се избегне запушване се препоръчва също така да се използва полутечна храна като ябълково пюре или плодов конфитюр при скорост около 10 ml на всеки 10 секунди до пълното изпразване на спринцовката. Повтаряйте горната стъпка, докато се приложи цялото количество смес. След приложението на PROCYSBI изтеглете 10 ml плодово пюре или вода в друга спринцовка и промийте G-тръбата, като се уверите, че няма полепнала смес от ябълково пюре/плодов конфитюр и гранули по G-тръбата. Сместа трябва да се приложи в рамките на 2 часа след приготвянето ѝ, като в интервала от времето на приготвянето до момента на прилагане може да се съхранява в хладилник. Никакво количество от сместа не трябва да се запазва.

Поръсване върху портокалов сок или друг сок от кисели плодове, или вода

Капсулите за сутрешната или за вечерната доза трябва да се отворят и съдържимото да се поръси върху 100 до 150 ml кисел плодов сок или вода. По-долу са дадени варианти на прилагане на дозите:

- Вариант 1/спринцовка: Смесете внимателно в продължение на 5 минути, след това аспирирайте сместа от цистеамин гранули и сок от кисели плодове или вода в спринцовка за перорално приложение.
- Вариант 2/чаша: Смесете внимателно в продължение на 5 минути в чаша или леко разклащайте в продължение на 5 минути в покрита чаша (напр. бебешка чаша). Изпийте сместа от цистеамин гранули и сок от кисели плодове или вода.

Сместа трябва да се приложи (изпие) в рамките на 30 минути след приготвянето ѝ, като в интервала от времето на приготвянето до момента на прилагане може да се съхранява в хладилник.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 06 септември 2013 г.
Дата на последно подновяване: 26 юли 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PROCYSBI 75 mg стомашно-устойчиви гранули
PROCYSBI 300 mg стомашно-устойчиви гранули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

PROCYSBI 75 mg стомашно-устойчиви гранули

Всяко саше съдържа 75 mg цистеамин (cysteamine) (под формата на меркаптаминов битартарат).

PROCYSBI 300 mg стомашно-устойчиви гранули

Всяко саше съдържа 300 mg цистеамин (cysteamine) (под формата на меркаптаминов битартарат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчиви гранули

Бели до почти бели гранули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

PROCYSBI е показан за лечение на доказана нефропатична цистиноза. Цистеамин намалява натрупването на цистин в някои клетки (напр. левкоцити, мускулни и чернодробни клетки) при пациенти с нефропатична цистиноза, а когато лечението е започнато рано, забавя развитието на бъбречна недостатъчност.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с PROCYSBI трябва да се започва под наблюдението на лекар с опит в лечението на цистиноза.

За да се постигне максимална полза, лечението с цистеамин трябва да започне веднага след потвърждаване на диагнозата (т.е. повишени левкоцитни нива на цистин).

Дозировка

Концентрацията на цистин в левкоцитите може, например, да бъде измерена с редица различни методи като анализ на конкретни подвидове левкоцити (например анализ за гранулоцити) или анализ на смесени левкоцити, като таргетните стойности при всеки анализ са различни. Медицинските специалисти трябва да направят справка със специфичните за анализа терапевтични цели, предоставени от отделните лаборатории, където се прави изследването, когато се вземат решения относно диагнозата и дозирането на PROCYSBI при пациенти с цистиноза. Например, терапевтичната цел е да се поддържа ниво на цистин в левкоцитите $< 1 \text{ nmol хемицистин/mg протеин}$ (при измерване с използване на анализа на смесени левкоцити), 30 минути след приема. При пациенти, придържащи се към постоянна доза PROCYSBI, и които не разполагат с лесен достъп до подходяща лаборатория за измерване на

левкоцитните нива на цистин, целта на лечението е плазмената концентрация на цистеамин да се поддържа $> 0,1 \text{ mg/l}$, 30 минути след приема.

Определяне на времето на измерване: PROCYSBI трябва да се прилага на всеки 12 часа.

Определянето на нивата на цистин в левкоцитите и/или цистеамин в плазмата трябва да се извърши 12,5 часа след приема на вечерната доза предишния ден, следователно 30 минути след прилагане на следващата сутрешна доза.

Преминаване на пациенти от цистеаминов битартарат твърди капсули с незабавно освобождаване на PROCYSBI

Пациенти с цистиноза, приемащи цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване, могат да преминат на обща дневна доза PROCYSBI, равна на предишната им обща дневна доза цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване. Общата дневна доза трябва да се раздели на два приема и да се прилага на всеки 12 часа. Максималната препоръчителна доза цистеамин е $1,95 \text{ g/m}^2/\text{ден}$. Не се препоръчва употребата на дози над $1,95 \text{ g/m}^2/\text{ден}$ (вж. точка 4.4).

Пациентите, които преминават от цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване на PROCYSBI, трябва да измерват левкоцитните нива на цистина на 2 седмици и след това на всеки 3 месеца за оценка на оптималната доза, както е описано по-горе.

Новодиагностицирани възрастни пациенти

Лечението на новодиагностицирани възрастни пациенти трябва да започне от $1/6$ до $1/4$ от таргетната поддържаща доза PROCYSBI. Таргетната поддържаща доза е $1,3 \text{ g/m}^2/\text{ден}$, разделена на две отделни дози, приемани на 12 часа (вж. таблица 1 по-долу). Дозата трябва да се повишава, ако има достатъчна поносимост и нивото на цистин в левкоцитите остава $> 1 \text{ nmol}$ хемицистин/mg протеин (при измерване с използване на анализа на смесени левкоцити). Максималната препоръчителна доза цистеамин е $1,95 \text{ g/m}^2/\text{ден}$. Не се препоръчва употребата на дози над $1,95 \text{ g/m}^2/\text{ден}$ (вж. точка 4.4).

Таргетните стойности, дадени в КХП, са получени с използване на анализа на смесени левкоцити. Трябва да се отбележи, че терапевтичните цели при изчерпване на цистина са специфични за анализа и различните анализи имат специфични терапевтични цели. Ето защо, медицинските специалисти трябва да направят справка със специфичните за анализа терапевтични цели, предоставени от отделните лаборатории, където се прави изследването.

Новодиагностицирани педиатрични пациенти

Таргетната поддържаща доза от $1,3 \text{ g/m}^2/\text{ден}$ може да се изчисли приблизително по следната таблица, която взема предвид площта на телесната повърхност и телесното тегло.

Таблица 1: Препоръчителна доза

Тегло в килограми	Препоръчителна доза в mg на 12 часа*
0 – 5	200
5 – 10	300
11 – 15	400
16 – 20	500
21 – 25	600
26 – 30	700
31 – 40	800
41 – 50	900
> 50	1000

*Може да е необходима по-висока доза, за да се постигне таргетната концентрация на цистин в левкоцитите.

Не се препоръчва употребата на дози над $1,95 \text{ g/m}^2/\text{ден}$

За да се постигне таргетната поддържаща доза, може да се обмисли употребата на PROCYSBI 25 mg твърди стомашно-устойчиви капсули.

Пропуснати дози

Ако се пропусне доза, тя трябва да се приеме, колкото е възможно по-скоро. Ако остават до четири часа преди следващата доза, пропуснатата доза трябва да се прескочи, с връщане към редовната схема на прилагане. Дозата не трябва да се удвоява.

Специални популации

Пациенти с лоша поносимост

Пациенти с по-лоша поносимост продължават да получават значителна полза, ако нивата на цистин в левкоцитите са под 2 nmol хемицистин/mg протеин (при измерване с използване на анализа на смесени левкоцити). За постигане на това ниво дозата на цистеамин може да бъде повишена до максимум 1,95 g/m²/ден. Дозата от 1,95 g/m²/ден под формата на цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване е свързана с повишена честота на оттегляне от лечението поради непоносимост и повишена честота на нежелани събития. Ако цистеамин първоначално се понася лошо поради симптоми от страна на стомашно-чревния (СЧ) тракт или преходни кожни обриви, лечението трябва временно да бъде спряно, след това отново да бъде започнато с по-ниска доза, която постепенно да се увеличава до подходящата доза (вж. точка 4.4).

Пациенти на диализа или след трансплантация

Опитът показва, че някои форми на цистеамин са с по-лоша поносимост (т.е. водят до повече нежелани реакции), ако пациентите са на диализа. При тези пациенти се препоръчва внимателно проследяване на левкоцитните нива на цистина.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Обикновено не се налага промяна на дозата; левкоцитните нива на цистина обаче трябва да бъдат проследявани.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Обикновено не се налага промяна на дозата; левкоцитните нива на цистина обаче трябва да бъдат проследявани.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Този лекарствен продукт може да се приложи, като се отвори сашето и съдържимото му (гранули с ентérosолвентна обвивка) се поръси върху храна или напитка, или като се достави през стомашна сонда за хранене.

Не смачквайте и не дъвчете гранулите, тъй като това нарушава стомашно-устойчивото покритие.

Приложение с храна

Цистеаминов битартарат може да се прилага със сок от кисели плодове или вода.

Цистеаминов битартарат не трябва да се приема с храна, богата на мазнини или протеини, или със замразени храни като сладолед. Пациентите трябва да се опитат системно да избягват хранене и млечни продукти в продължение на най-малко 1 час преди и 1 час след приема на PROCYSBI. Ако не е възможно въздържане от прием на храна през този период, допустимо е да се консумира само малко количество (~ 100 g) храна (за предпочитане, въглехидрати) по време на часа преди и след приложение на PROCYSBI. Важно е приемът на PROCYSBI да се съобрази с този на храната по последователен и възпроизводим във времето начин (вж. точка 5.2).

За указания относно лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към която и да било форма на цистеамин (меркаптамин) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Свръхчувствителност към пенициламин
- Кърмене

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Не се препоръчва употребата на дози над 1,95 g/m²/ден (вж. точка 4.2).

Не е доказано, че пероралният цистеамин предпазва от отлагане на цистинови кристали в очите. Затова, когато за тази цел се използва цистеаминов офталмологичен разтвор, употребата му трябва да продължи.

Ако се диагностицира или планира бременност, лечението трябва да се преосмисли внимателно и пациентът трябва да бъде информиран за възможния тератогенен риск при цистеамин (вж. точка 4.6).

Дерматологични

Има съобщения за сериозни кожни лезии при пациенти, лекувани с високи дози цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване или други соли на цистеамин, които са се повлияли от намаляване на дозата на цистеамин. Необходимо е лекарите да провеждат рутинно наблюдение на кожата и костите на пациентите, получаващи цистеамин.

Ако се появят кожни или костни аномалии, дозата на цистеамин трябва да се намали или спре. Лечението може да се поднови с по-ниска доза при стриктно наблюдение и след това се титрира бавно до съответната терапевтична доза (вж. точка 4.2). Ако се развие тежък кожен обрив като булозна еритема мултиформе или токсична епидермална некролиза, цистеамин не трябва да се прилага повторно (вж. точка 4.8).

Стомашно-чревни

СЧ язва и кървене се съобщават при пациенти, лекувани с лекарствената форма на цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване. Лекарите трябва да обръщат внимание на признаци на язва и кървене и да информират пациентите и/или настойниците за признаци и симптоми на сериозна СЧ токсичност и какви стъпки да се предприемат, ако се появят.

Симптоми от страна на стомашно-чревния тракт, включително гадене, повръщане, анорексия и абдоминална болка се свързват с цистеамин.

Стриктурни на илео-цекума и дебелото черво (фиброзираща колонопатия) са описани за първи път при пациенти с кистозна фиброза, на които са дадени високи дози панкреасни ензими под формата на таблетки с ентросолвентно покритие от съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат (1:1), едно от помощните вещества в PROCYSBI. Като предпазна мярка необичайни абдоминални симптоми или промени в абдоминалните симптоми трябва да бъдат клинично оценени, за да се изключи възможността за фиброзираща колонопатия.

Централна нервна система (ЦНС)

Симптоми от страна на ЦНС като гърчове, летаргия, сомнолентност, депресия и енцефалопатия се свързват с цистеамин. Ако се проявят симптоми от страна на ЦНС, пациентът трябва да бъде внимателно оценен и при необходимост да се коригира дозата. Пациентите не трябва да извършват потенциално опасни дейности, докато станат известни ефектите от цистеамин върху психичната дейност (вж. точка 4.7).

Левкопения и абнормна чернодробна функция

Цистеамин понякога се свързва с обратима левкопения и абнормна чернодробната функция. Поради това е необходимо проследяване на кръвната картина и чернодробната функция.

Доброкачествена интракраниална хипертония

Има съобщения за случаи на доброкачествена интракраниална хипертония (или мозъчен псевдотумор (РТС)) и/или папиледем, свързани с лечението с цистеаминов битартарат, които отшумяват с добавянето на лечение с диуретици (постмаркетингов опит с лекарствената форма на цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване). Лекарите трябва да инструктират пациентите да съобщават всеки от следните симптоми: главоболие, шум в ушите, замайване, гадене, диплопия, замъглено виждане, загуба на зрение, болка зад окото или болка при движение на очите. За ранното идентифициране на това състояние е необходимо периодически провеждане на очен преглед, а когато това се случи, трябва да се предприеме своевременно лечение, за да се предотврати загуба на зрението.

PROCYSBI съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не може да се изключи, че цистеамин е клинично значим индуктор на CYP ензимите, инхибитор на P-gp и BCRP на интестинално ниво и инхибитор на чернодробните ъптейк транспортери (OATP1B1, OATP1B3 и OCT1).

Едновременно приложение със заместителна терапия с електролити и минерали

Цистеамин може да се прилага със заместителна терапия с електролити (с изключение на бикарбонат) и минерали, необходима за лечение на синдрома на Fanconi, както и с витамин D и тироидни хормони. Приложението на бикарбонат трябва да бъде най-малко един час преди или един час след приложението на PROCYSBI, за да се избегне възможно по-ранно освобождаване на цистеамин.

При някои пациенти са използвани едновременно индометацин и цистеамин. В случаи на пациенти с бъбречни трансплантации заедно с цистеамин са използвани лекарства срещу отхвърлянето.

Едновременното прилагане на инхибитора на протонната помпа омепразол и PROCYSBI *in vivo* не показва ефекти върху експозицията на цистеаминов битартарат.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани за риска от тератогенност и да бъдат посъветвани да използват подходящ метод за контрацепция по време на курса на лечение. Отрицателният тест за бременност трябва да бъде потвърден преди започване на лечение.

Бременност

Няма достатъчно данни от употребата на цистеамин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително тератогенеза (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Ефектът на нелекуваната цистиноза върху бременността също не е известен. Поради това цистеаминов битартарат не трябва да се прилага

по време на бременност, особено през първия триместър, освен ако не е категорично необходимо (вж. точка 4.4).

Ако се диагностицира или планира бременност, лечението трябва да се преосмисли внимателно.

Кърмене

Екскрецията на цистеамин в човешката кърма не е известна. Поради резултатите от проучванията при животни с кърмещи женски и новородени (вж. точка 5.3) обаче кърменето е противопоказано при жени, приемащи PROCYSBI (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Ефекти върху фертилитета са наблюдавани при проучвания върху животни (вж. точка 5.3). Азооспермия се съобщава при пациенти от мъжки пол с цистиноза.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Цистеамин повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Цистеамин може да причини сомнолентност. При започване на лечението пациентите не трябва да участват в потенциално опасни дейности, докато не станат известни ефектите на лекарствения продукт върху всеки индивид.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

По отношение на лекарствената форма на цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване, при приблизително 35% от пациентите може да се очаква да се появят нежелани реакции. Те са свързани главно със стомашно-чревния тракт и централната нервна система. Когато тези реакции се появят при започване на лечението с цистеамин, временното спиране и повторното започване на лечението с постепенно повишаващи се дози на активното вещество може да бъде ефективно за подобряване на поносимостта.

При клинични проучвания с участието на здрави доброволци най-честите нежелани реакции са много чести стомашно-чревни симптоми (16%) и се наблюдават най-вече като единични епизоди, които са били леки до умерени по тежест. Профилът на нежеланите реакции при здрави индивиди е подобен на профила на нежеланите реакции при пациенти със стомашно-чревни нарушения (диария и коремна болка).

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите реакции е определена, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Нежелани реакции

Системо-органен клас по MedDRA	Честота: нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести: Левкопения
Нарушения на имунната система	Нечести: Анафилактична реакция

Системо-органен клас по MedDRA	Честота: нежелана реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	<i>Много чести:</i> Анорексия
Психични нарушения	<i>Нечести:</i> Нервност, халюцинации
Нарушения на нервната система	<i>Чести:</i> Главоболие, енцефалопатия
	<i>Нечести:</i> Сомнолентност, гърчове
Стомашно-чревни нарушения	<i>Много чести:</i> Повръщане, гадене, диария
	<i>Чести:</i> Коремни болки, неприятен дъх, диспепсия, гастроентерит
	<i>Нечести:</i> Стомашно-чревна язва
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<i>Чести:</i> Лоша миризма от кожата, обрив
	<i>Нечести:</i> Промени в цвета на косата, кожни стрии, крехка кожа (молускоиден псевдотумор на лактите)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<i>Нечести:</i> Хиперекстензия на стави, болки в краката, <i>genu valgum</i> , остеопения, компресионна фрактура, сколиоза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<i>Нечести:</i> Нефрозен синдром
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<i>Много чести:</i> Летаргия, пирексия
	<i>Чести:</i> Астения
Изследвания	<i>Чести:</i> Отклонения в чернодробните функционални тестове

Описание на избрани нежелани реакции

Опит с PROCYSBI в клинични проучвания

В клинични проучвания, сравняващи PROCYSBI с лекарствената форма на цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване, една трета от пациентите показват много чести СЧ нарушения (гадене, повръщане, болки в корема). Наблюдавани са също чести нарушения на нервната система (главоболие, сомнолентност и летаргия) и чести общи нарушения (астения).

Постмаркетингов опит с лекарствената форма на цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване

Доброкачествена интракраниална хипертония (или мозъчен псевдотумор (РТС)) с папиледем; кожни лезии, молускоидни псевдотумори, стрии по кожата, крехка кожа; хиперекстензия на стави, болки в краката, *genu valgum*, остеопения, компресионна фрактура и сколиоза са съобщени при приложение на цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване (вж. точка 4.4).

Съобщават се два случая на нефрозен синдром до 6 месеца след започване на лечението с прогресивно възвръщане след спиране на лечението. Хистологичното изследване показва мембранозен гломерулонефрит на бъбречната алоприсадка в единия случай и хиперсензитивен интерстициален нефрит в другия.

Съобщават се няколко случая на синдром на Ehlers-Danlos на лактите при деца, хронично лекувани с високи дози от различни продукти, съдържащи цистеамин (цистеамин хлорхидрат или цистамин, или цистеаминов битартарат), предимно над максималната доза от 1,95 g/m²/ден. В някои случаи кожните лезии са свързани с кожни стрии и костни лезии, наблюдавани първоначално при рентгенологично изследване. Съобщаваните костни нарушения са *genu valgum*, болки в краката и стави с хиперекстензия, остеопения, компресионна фрактура и сколиоза. В няколкото случая, при които е извършен хистопатологичен преглед на кожата,

результатите предполагат ангиоендотелиоматоза. Един пациент е починал след това от остра церебрална исхемия с изразена васкулопатия. При някои пациенти кожните лезии върху лактите регресират след понижаване на дозата на цистеамин с незабавно освобождаване (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Предозирането на цистеамин може да причини прогресивна летаргия.

В случай на предозиране трябва да се осигури подходящо подпомагане на дихателната и сърдечносъдовата система. Не е известен специфичен антидот. Не е известно дали цистеамин се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други средства, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, аминокиселини и производни, АТС код: A16AA04.

Цистеамин е най-простият стабилен аминотиол и е продукт от разграждането на аминокиселината цистеин. В лизозомите, цистеамин участва в реакция на тиол-дисулфиден обмен, превръщайки цистин в цистеин и цистеин-цистеамин смесен дисулфид, които при пациенти с цистиноза могат да излязат от лизозомата.

Нормалните индивиди и лицата, хетерозиготни за цистиноза, имат левкоцитни нива на цистин съответно $< 0,2$ и обикновено под 1 nmol хемицистин/ mg протеин при измерване с използване на анализа на смесени левкоцити. Индивидите с цистиноза имат повишение на левкоцитните нива на цистин над 2 nmol хемицистин/ mg протеин.

Левкоцитните нива на цистин при тези пациенти се мониторират за определяне на адекватността на дозиране, като при лечение с PROCYSBI измерването се извършва 30 минути след прилагане.

Основното фаза 3 рандомизирано, кръстосано ФК и ФД проучване (което е и първото по рода си рандомизирано проучване с лекарствената форма на цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване) показва, че в стационарно състояние пациентите, приемащи PROCYSBI на всеки 12 часа (Q12H), имат сходно изчерпване на левкоцитните нива на цистин в сравнение с формата на цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване, приемана на всеки 6 часа (Q6H). Рандомизирани са четиридесет и трима (43) пациенти; двадесет и седем (27) деца (на възраст от 6 до 12 години), петнадесет (15) юноши (на възраст от 12 до 21 години) и един (1) възрастен с цистиноза и с нормална бъбречна функция въз основа на изчислената скорост на гломерулна филтрация (GFR) (коригирана за телесната повърхност) $> 30 \text{ ml/минута/1,73 m}^2$. От тези четиридесет и трима (43) пациенти, с изключение на двама (2), брат и сестра, които се оттеглят в края на първия период на кръстосване, поради предварително планирана операция на единия (1) от тях, четиридесет и един (41) пациенти завършват протокола. Двама (2) пациенти са били изключени от анализа по протокол, тъй като по време на периода на лечение с лекарствената форма на цистеамин с незабавно освобождаване тяхното левкоцитно ниво на

цистин е нараснало над 2 nmol хемицистин/mg протеин. Тридесет и девет (39) пациенти са включени в окончателния основен анализ за ефикасност по протокол.

Таблица 3: Сравнение на нивата на цистин в левкоцитите след приложение на цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване и PROCYSBI

Популация по протокол (Per –Protocol (PP) Population) (N=39)		
	Лекарствена форма с незабавно освобождаване на цистеаминов битартарат	PROCYSBI
Ниво на цистин в левкоцитите (LS средни стойности ± SE) в nmol хемицистин/mg протеин*	0.44 ± 0.05	0.51 ± 0.05
Лечебен ефект (LS средни стойности ± SE; 95,8% ДИ; р-стойност)	0,08 ± 0,03; 0,01 до 0,15; < 0,0001	
Популация на всички оценени пациенти (ITT) (N=41)		
	Лекарствена форма с незабавно освобождаване на цистеаминов битартарат	PROCYSBI
Ниво на цистин в левкоцитите (LS средни стойности ± SE) в nmol хемицистин/mg протеин*	0.74 ± 0.14	0.53 ± 0.14
Лечебен ефект (LS средни стойности ± SE; 95,8% ДИ; р-стойност)	-0,21 ± 0,14; -0,48 до 0,06; < 0,001	

*Измерено с използване на анализа на смесени левкоцити

Четиридесет от четиридесет и един (40/41) пациенти, които са завършили основното проучване фаза 3, са включени в проспективно проучване с PROCYSBI, което остава отворено дотогава, докато PROCYSBI не може да бъде предписан от лекуващия им лекар. В това проучване нивото на цистин в левкоцитите, измерено с използване на анализа на смесени левкоцити, винаги е било средно под оптимален контрол при < 1 nmol хемицистин/mg протеин. Изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) не се променя за проучваната популация с течение на времето.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Относителната бионаличност е около 125% в сравнение с лекарствената форма на цистеамин с незабавно освобождаване.

Абсорбцията на PROCYSBI намалява при прием на храна 30 минути преди прилагане на дозата (приблизително 35% намаление на експозицията) и 30 минути след прилагане на дозата (съответно около 16 или 45% намаление на експозицията при интактни и отворени капсули). Приемът на храна два часа след приложение не повлиява абсорбцията на PROCYSBI.

Разпределение

Свързването на цистеамин с плазмените белтъци *in vitro*, предимно с албумин, е приблизително 54% и не зависи от плазмената концентрация на лекарството в рамките на терапевтичния диапазон.

Биотрансформация

Доказано е, че елиминирането на непроменен цистеамин в урината е между 0,3 и 1,7% от общата дневна доза при четирима пациенти. По-голямата част от цистеамин се екскретира като сулфат.

In vitro данни показват, че съществува вероятност цистеаминов битартарат да се метаболизира чрез множество CYP ензими, включително CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1. При експериментални условия CYP2A6 и CYP3A4 не са включени в метаболизма на цистеаминов битартарат.

Елиминиране

Терминалният полуживот на цистеаминов битартарат е приблизително 4 часа.

Цистеаминов битартарат не е инхибитор на CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 *in vitro*.

In vitro: Цистеаминов битартарат е субстрат на P-gp и OCT2, но не е субстрат на BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 и OCT1. Цистеаминов битартарат е инхибитор на OAT1, OAT3 и OCT2.

Специални популации

Фармакокинетиката на цистеаминов битартарат не е проучена при специални популации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В публикуваните проучвания за генотоксичност на цистеамин се съобщава за индуциране на хромозомни аберации в култури от еукариотни клетъчни линии. Специалните проучвания с цистеамин не показват мутагенни ефекти при теста на Ames или кластогенен ефект при микронуклеарен тест при мишки. Проведен е бактериален тест за обратни мутации (тест на Ames) с цистеаминов битартарат, който се използва за PROCYSBI. Цистеаминов битартарат не показва мутагенни ефекти при този тест.

Проучванията върху репродукцията показват ембриофетотоксични ефекти (резорбции и загуба на фетуси след имплантацията) при плъхове при дозово ниво от 100 mg/kg/ден и при зайци, получаващи цистеамин 50 mg/kg/ден. Описани са тератогенни ефекти при плъхове, когато цистеамин се прилага през периода на органогенезата в доза от 100 mg/kg/ден.

Това се равнява на 0,6 g/m²/ден в плъха, което е малко по-малко от препоръчваната клинична поддържаща доза цистеамин, т.е. 1,3 g/m²/ден. Наблюдава се понижен фертилитет при плъхове при 375 mg/kg/ден – доза, при която се забавя наддаването на тегло. При тази доза, наддаването на тегло и преживяемостта на поколенията по време на кърменето също са понижени. Високите дози цистеамин увреждат способността на лактиращите женски да хранят своите малки. Единичните дози от лекарството инхибират секрецията на пролактин при животни.

Приложението на цистеамин при новородени плъхове предизвиква катаракти.

Високите дози цистеамин, прилагани перорално или парентерално, водят до дуоденални язви при плъхове и мишки, но не и при маймуни. Експерименталното приложение на лекарството предизвиква изчерпване на соматостатина при няколко животински вида. Последствието от това за клиничната употреба на лекарството не е известна.

Не са провеждани проучвания за карциногенност с цистеаминов битартарат твърди стомашно-устойчиви капсули.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

микрокристална целулоза
съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат (1:1)
хипромелоза
талк
триетилов цитрат
натриев лаурилсулфат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

Неотворените сашета може да се съхраняват за единичен период до 4 месеца при температура под 25°C на място, защитено от светлина и влага, след което лекарственият продукт трябва да се изхвърли.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте сашетата в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина и влага.

По време на срока на годност лекарственият продукт може да се съхранява при стайна температура (под 25°C) за единичен период от 4 месеца (вж. точка 6.3).

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Сашета от многослойно фолио: полиетиленов терефталат, алуминий и полиетилен с ниска плътност (LDPE).

Опаковка със 120 сашета

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Работа

Всяко саше е само за еднократна употреба.

Поръсване върху храна

Сашетата за сутрешната или за вечерната доза трябва да се отворят и съдържимото да се поръси върху приблизително 100 g ябълково пюре или плодов конфитюр. Внимателно разбъркайте съдържимото в меката храна до получаване на смес от цистеамин гранули и храна. Трябва да се изяде цялото количество от сместа. Това може да бъде последвано от 250 ml приемлива кисела течност – плодов сок (напр. портокалов сок или друг сок от кисели плодове) или вода. Сместа трябва да се консумира в рамките на 2 часа след приготвянето ѝ, като в интервала от времето на приготвянето до момента на прилагане може да се съхранява в хладилник.

Прилагане чрез сонди за хранене

Сашетата за сутрешната или за вечерната доза трябва да се отворят и съдържимото да се поръси върху приблизително 100 g ябълково пюре или плодов конфитюр. Внимателно

разбъркайте съдържимото в меката храна до получаване на смес от цистеамин гранули и храна. Сместа трябва след това да се приложи през гастростомна тръба (G-тръба), назогастрална сонда или гастростомна-йеюностомна тръба, като се използва спринцовка с катетърен връх. Преди приложение на PROCYSBI: Разкопчайте бутона на G-тръбата и закрепете сондата за хранене. Промийте с 5 ml вода, за да почистите бутона. Изтеглете сместа в спринцовката. Препоръчва се обемът на сместа в спринцовката с катетърен връх да е максимум 60 ml при употреба със сонда за директно или болус хранене. Вкарайте върха на спринцовката, съдържаща смес от PROCYSBI/ябълково пюре/плодов конфитюр, в отвора на сондата за хранене и я напълнете докрай със сместа– внимателното натискане на буталото на спринцовката и задържането на сондата за хранене в хоризонтално положение по време на приложението може да предотврати проблеми поради запушване. За да се избегне запушване се препоръчва също така да се използва полутечна храна като ябълково пюре или плодов конфитюр при скорост около 10 ml на всеки 10 секунди до пълното изпразване на спринцовката. Повтаряйте горната стъпка, докато се приложи цялото количество смес. След приложението на PROCYSBI изтеглете 10 ml плодово пюре или вода в друга спринцовка и промийте G-тръбата, като се уверите, че няма полепнала смес от ябълково пюре/плодов конфитюр и гранули по G-тръбата. Сместа трябва да се приложи в рамките на 2 часа след приготвянето ѝ, като в интервала от времето на приготвянето до момента на прилагане може да се съхранява в хладилник. Никакво количество от сместа не трябва да се запазва.

Поръсване върху потокалов сок или друг сок от кисели плодове, или вода

Сашетата за сутрешната или за вечерната доза трябва да се отворят и съдържимото да се поръси върху 100 до 150 ml кисел плодов сок или вода. По-долу са дадени варианти на прилагане на дозите:

- Вариант 1/спринцовка: Смесете внимателно в продължение на 5 минути, след това аспирирайте сместа от цистеамин гранули и сок от кисели плодове или вода в спринцовка за перорално приложение.
- Вариант 2/чаша: Смесете внимателно в продължение на 5 минути в чаша или леко разклащайте в продължение на 5 минути в покрита чаша (напр. бебешка чаша). Изпийте сместа от цистеамин гранули и сок от кисели плодове или вода.

Сместа трябва да се приложи (изпие) в рамките на 30 минути след приготвянето ѝ, като в интервала от времето на приготвянето до момента на прилагане може да се съхранява в хладилник.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 06 септември 2013 г.

Дата на последно подновяване: 26 юли 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PROCYSBI 25 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
цистеамин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 25 mg цистеамин (под формата на меркаптаминов битартарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда стомашно-устойчива капсула

60 твърди стомашно-устойчиви капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се изхвърли 30 дни след отваряне на запечатващото фолио.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
След отваряне да не се съхранява над 25°C.
Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/861/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

PROCYSBI 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PROCYSBI 25 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
цистеамин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 25 mg цистеамин (под формата на меркаптаминов битартарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда стомашно-устойчива капсула

60 твърди стомашно-устойчиви капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се изхвърли 30 дни след отваряне на запечатващото фолио.

Дата на отваряне:

Дата на изхвърляне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

След отваряне да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/861/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

PROCYSBI 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PROCYSBI 75 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
цистеамин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 75 mg цистеамин (под формата на меркаптаминов битартарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда стомашно-устойчива капсула

250 твърди стомашно-устойчиви капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се изхвърли 30 дни след отваряне на запечатващото фолио.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
След отваряне да не се съхранява над 25°C.
Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/861/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

PROCYSBI 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PROCYSBI 75 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
цистеамин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 75 mg цистеамин (под формата на меркаптаминов битартарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда стомашно-устойчива капсула

250 твърди стомашно-устойчиви капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се изхвърли 30 дни след отваряне на запечатващото фолио.

Дата на отваряне:

Дата на изхвърляне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

След отваряне да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/861/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

PROCYSBI 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PROCYSBI 75 mg стомашно-устойчиви гранули
цистеамин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 75 mg цистеамин (под формата на меркаптаминов битартарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Стомашно-устойчиви гранули

120 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Всяко саше е само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Да не се смачква или дъвче.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Съхранявайте сашетата в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина и влага.
Неотворените сашета може да се съхраняват за единичен период до 4 месеца при температура под 25°C, след което лекарственият продукт трябва да се изхвърли.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/861/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

PROCYSBI 75 mg гранули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

PROCYSBI 75 mg стомашно-устойчиви гранули
цистеамин

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Перорално приложение

Само за еднократна употреба.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

75 mg

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PROCYSBI 300 mg стомашно-устойчиви гранули
цистеамин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 300 mg цистеамин (под формата на меркаптаминов битартарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Стомашно-устойчиви гранули

120 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Всяко саше е само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Да не се смачква или дъвче.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Съхранявайте сашетата в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина и влага.

Неотворените сашета може да се съхраняват за единичен период до 4 месеца при температура под 25°C, след което лекарственият продукт трябва да се изхвърли.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/861/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

PROCYSBI 300 mg гранули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

PROCYSBI 300 mg стомашно-устойчиви гранули
цистеамин

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Перорално приложение

Еднократна употреба

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

300 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

PROCYSBI 25 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

PROCYSBI 75 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

цистеамин (меркаптаминов битартрат) (cysteamine (mercaptamine bitartrate))

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява PROCYSBI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PROCYSBI
3. Как да приемате PROCYSBI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате PROCYSBI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява PROCYSBI и за какво се използва

PROCYSBI съдържа активното вещество цистеамин (известен също като меркаптамин) и се приема за лечение на нефропатична цистиноза при деца и възрастни. Цистинозата е заболяване, засягащо начина на функциониране на организма, което се характеризира с патологично натрупване на аминокиселината цистин в различни органи на тялото като бъбреците, очите, мускулите, панкреаса и мозъка. Натрупването на цистин причинява увреждане на бъбреците и отделяне на по-големи количества глюкоза, белтъци и електролити. Различни органи се засягат на различна възраст.

PROCYSBI е лекарство, което реагира с цистина, за да понижи нивото му вътре в клетките. Лечението с цистеамин трябва да се започне скоро след потвърждаване на диагнозата цистиноза, за да се постигне максимална полза.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PROCYSBI

Не приемайте PROCYSBI

- ако сте алергични към цистеамин (известен също като меркаптамин) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако сте алергични към пенициламин (това не е пеницилин, а лекарство, използвано за лечение на болестта на Уилсън);
- ако кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете PROCYSBI.

- Тъй като лекарствената форма на цистеамин за перорално приложение не предотвратява отлагането на цистинови кристали в очите, трябва да продължите да поставяте цистеамин капки за очи, както е предписано от Вашия лекар.

- Цели капсули цистеамин не трябва да се дават на деца на възраст под 6 години, поради опасност от задавяне (вижте точка 3 „Как да приемате PROCYSBI – Начин на приложение“).
- При пациенти, лекувани с високи дози цистеамин, могат да се появят сериозни кожни лезии. Вашият лекар ще следи редовно кожата и костите Ви, а при необходимост ще намали или спре Вашето лечение (вижте точка 4).
- При пациенти, получаващи цистеамин, могат да се появят стомашни и чревни язви и кървене (вижте точка 4).
- Други чревни симптоми като гадене, повръщане, анорексия и болки в стомаха могат да се появят при лечение с цистеамин. Ако това се случи, Вашият лекар може да прекъсне лечението и да промени дозата.
- Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви необичайни стомашни симптоми или промени в стомашните симптоми.
- При лечение с цистеамин могат да се появят симптоми като гърчове, отпадналост, сънливост, депресия и мозъчни нарушения (енцефалопатия). Ако се развият такива симптоми, информирайте Вашия лекар, който ще коригира дозата Ви.
- При употребата на цистеамин може да се наруши чернодробна функция или да намалее броя на белите кръвни клетки (левкопения). Вашият лекар ще следи редовно кръвната Ви картина и чернодробната функция.
- Вашият лекар ще Ви наблюдава за доброкачествена вътречерепна хипертония (или мозъчен псевдотумор) и/или оток на зрителния нерв (папиледем), свързани с лечението с цистеамин. Ще бъдете подложени на редовни очни прегледи за определяне на това състояние, като ранното лечение може да предотврати загуба на зрението.

Други лекарства и PROCYSBI

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Ако Вашият лекар Ви предписва бикарбонат, не го вземайте по едно и също време с PROCYSBI; вземете бикарбоната най-малко един час преди или един час, след като сте приели лекарството.

PROCYSBI с храна и напитки

Опитайте се поне 1 час преди и 1 час след приема на PROCYSBI да избягвате храни, които са богати на мазнини или протеини, както и храна или течност, която може да намали киселинността в стомаха, като мляко или кисело мляко. Ако това не е възможно, може да консумирате малко количество (около 100 g) храна (за предпочитане въглехидрати, например хляб, тестени изделия, плодове) по време на часа преди и след приема на PROCYSBI.

Приемайте капсулата с кисела напитка (като портокалов сок или друг кисел сок) или вода. За деца и пациенти, които имат проблеми с преглъщането, моля вижте точка 3 „Как да приемате PROCYSBI – Начин на приложение“.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не трябва да използвате това лекарство, ако сте бременна, особено през първия триместър. Преди да започнете лечение, трябва да имате отрицателен резултат от тест за бременност, а по време на курса на лечение трябва да използвате подходящ метод за контрацепция. Ако сте жена, планирате бременност или забременеете, незабавно потърсете съвет от Вашия лекар за спиране на лечението с това лекарство, тъй като продължаването на лечението може да бъде вредно за плода.

Не използвайте това лекарство, ако кърмите (вижте точка 2 в „Не приемайте PROCYSBI“).

Шофиране и работа с машини

Това лекарство може да причини известна сънливост. При започване на лечението не трябва да шофирате, да работите с машини или да извършвате други потенциално опасни дейности, докато не разберете как Ви влияе лекарството.

PROCYSBI съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате PROCYSBI

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза за Вас или Вашето дете ще зависи от възрастта и теглото. Таргетната поддържаща доза е 1,3 g/m²/ден.

Схема на прилагане

Приемайте това лекарство два пъти на ден, на всеки 12 часа. За да получите най-голяма полза от това лекарство, опитайте се да избягвате хранене и млечни продукти в продължение на най-малко 1 час преди и 1 час след приема на PROCYSBI. Ако това не е възможно, може да консумирате малко количество (около 100 g) храна (за предпочитане, въглехидрати, например хляб, тестени изделия, плодове) по време на часа преди и след приложението на PROCYSBI.

Важно е да приемате PROCYSBI по един и същи начин във времето.

Не увеличавайте или намалявайте количеството на лекарството без одобрението на Вашия лекар.

Обичайната доза не трябва да превишава 1,95 g/m²/ден.

Продължителност на лечението

Лечението с PROCYSBI трябва да продължи през целия живот, както е препоръчано от Вашия лекар.

Начин на приложение

Трябва да приемате това лекарство само през устата.

За да действа правилно това лекарство, трябва да правите следното:

- За пациенти, които могат да погълнат цялата капсула:
Поглъщайте цялата капсула с кисела напитка (като портокалов сок или друг кисел сок) или вода. Не смачквайте и не дъвчете капсулите или съдържанието на капсулите. Деца на възраст под 6 години е възможно да не могат да преглътнат твърдите стомашно устойчиви капсули и да се задавят с тях. Можете да давате PROCYSBI на деца на възраст под 6 години, като отваряте капсулите и поръсвате съдържимото върху храна или течност в съответствие с указанията по-долу.
- За пациенти, които не могат да погълнат цялата капсула или са на хранене чрез сонда:
Поръсване върху храна
Отворете стомашно-устойчивите твърди капсули и поръсете съдържимото (гранулите) върху приблизително 100 грама храна, като ябълково пюре или плодов конфитюр. Внимателно разбъркайте гранулите в меката храна до получаване на смес от гранули и храна. Изяжте цялото количество от сместа. След това изпийте около 250 ml кисела напитка (като портокалов сок или друг кисел сок) или вода, за да улесните поглъщането на сместа.
Ако не изядете сместа веднага, можете да я оставите в хладилник (2°C - 8°C) от времето на приготвянето до момента на прилагане и да я изядете в рамките на 2 часа след приготвянето. Никакво количество от сместа не трябва да се запазва след изминаване на 2 часа.

Прилагане чрез сонда за хранене

Отворете стомашно-устойчивите твърди капсули и поръсете съдържимото (гранулите) върху приблизително 100 грама ябълково пюре или плодов конфитюр. Внимателно разбъркайте гранулите в меката храна до получаване на смес от гранулите и меката храна. Приложете сместа чрез гастростомна тръба (G-тръба), назогастрална сонда или гастростомна-йеюностомна тръба, като използвате спринцовка с катетърен връх. Преди приложение на PROCYSBI: Разкопчайте бутона на G-тръбата и закрепете сондата за хранене. Промийте с 5 ml вода, за да почистите бутона. Изтеглете сместа в спринцовката. Препоръчва се обемът на сместа в спринцовката с катетърен връх да е максимум 60 ml при употреба със сонда за директно или болус хранене. Вкарайте върха на спринцовката, съдържаща сместа от PROCYSBI и храната, в отвора на сондата за хранене и я напълнете докрай със сместа - внимателното натискане на буталото на спринцовката и задържането на сондата за хранене в хоризонтално положение по време на приложението може да предотврати проблеми поради запушване. За да се избегне запушване се препоръчва да се използва полутечна храна като ябълково пюре или плодов конфитюр при скорост около 10 ml на всеки 10 секунди до пълното изпразване на спринцовката. Повтаряйте горната стъпка, докато се приложи цялото количество смес. След приложението на PROCYSBI изтеглете 10 ml плодово пюре или вода в друга спринцовка и промийте G-тръбата, като се уверите, че няма полепнала смес от PROCYSBI и храна в G-тръбата.

Ако не консумирате сместа веднага, можете да я оставите в хладилник (2°C - 8°C) от времето на приготвянето до момента на прилагане и да я консумирате в рамките на 2 часа след приготвянето. Никакво количество от сместа не трябва да се запазва след изминаване на 2 часа.

Консултирайте се с лекаря на детето си за пълни указания относно правилния начин на приложение на продукта чрез сонда за хранене и ако имате проблеми поради запушване.

Поръсване върху портокалов сок или друг сок от кисели плодове, или вода

Отворете стомашно-устойчивите твърди капсули и поръсете съдържимото (гранулите) в около 100 до 150 ml кисел плодов сок (като портокалов сок или друг кисел сок) или вода. Внимателно смесете сместа за напитката, съдържаща PROCYSBI, в продължение на 5 минути, като я смесите в чаша или я разклатите в затворена чаша (т.е. “неразливаща се” чаша) и изпийте сместа.

Ако не изпиете сместа веднага, можете да я оставите в хладилник (2°C - 8°C) от времето на приготвянето до момента на прилагане и да я изпиете в рамките на 30 минути след приготвянето. Никакво количество от сместа не трябва да се запазва след изминаване на 30 минути.

Приложение на смес за напитка чрез спринцовка за перорално приложение

Изтеглете сместа за напитката в спринцовка за перорално приложение и я приложете директно в устата.

Ако не консумирате сместа веднага, можете да я оставите в хладилник (2°C - 8°C) от времето на приготвянето до момента на прилагане и да я консумирате в рамките на 30 минути след приготвянето. Никакво количество от сместа не трябва да се запазва след изминаване на 30 минути.

Вашият лекар може да препоръча или предпише включване в допълнение към цистеамин на една или повече добавки за компенсиране на загубата на важни електролити през бъбреците. Важно е да приемате тези добавки точно както е указано. Ако сте пропуснали няколко дози от добавките или развивате слабост или сънливост, обадете се на Вашия лекар за инструкции.

За да се определи точната доза PROCYSBI, е необходимо провеждането на редовни кръвни изследвания за измерване на количеството на цистин в белите кръвни клетки и/или концентрацията на цистеамин в кръвта. Извършването на изследванията на кръвта ще бъде организирано от Вас или от Вашия лекар. Тези изследвания трябва да се направят 12,5 часа след вечерната доза от предишния ден и следователно 30 минути след приема на последващата сутрешна доза. Освен това също са необходими и редовни изследвания на кръв и урина за

определяне на нивата на важните електролити в организма, за да може Вашият лекар правилно да коригира дозите на тези добавки.

Ако сте приели повече от необходимата доза PROCYSBI

Трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар или със спешното отделение на болница, ако сте приели повече от необходимата доза PROCYSBI. Може да станете сънливи.

Ако сте пропуснали да приемете PROCYSBI

Ако сте пропуснали доза от лекарството, трябва да я приемете, колкото е възможно по-скоро. Ако остават до 4 часа преди следващата доза, прескочете пропуснатата доза и се върнете към редовната схема на прилагане.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Информирайте незабавно Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от следните нежелани реакции - може да се нуждаете от спешно лечение:

- Тежка алергична реакция (наблюдава се нечесто): Потърсете спешна медицинска помощ, ако имате някой от тези признаци на алергична реакция: копривна треска; затруднено дишане; подуване на лицето, устните, езика или гърлото.

Ако настъпи някоя от следните нежелани реакции, свържете се незабавно с Вашия лекар. Тъй като някои от тези нежелани реакции са сериозни, помолете Вашия лекар да обясни признаците, с които се проявяват.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Кожен обрив: Информирайте Вашия лекар, ако получите кожен обрив. Може да се наложи временно спиране на PROCYSBI, докато обривът отшуми. Ако обривът е тежък, Вашият лекар може да прекрати лечението с цистеамин.
- Отклонения в чернодробни функционални кръвни тестове. Вашият лекар ще следи за това.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Кожни лезии, костни лезии, както и проблеми със ставите: Лечението с високи дози цистеамин може да предизвика развитие на кожни лезии. Те включват кожни стрии (които представляват белези по кожата под формата на линии), костни травми (като счупвания), костни деформации и ставни проблеми. Проверявайте кожата си, докато приемате това лекарство. Съобщавайте всяка промяна на Вашия лекар. Вашият лекар ще следи за тези проблеми.
- Нисък брой бели кръвни клетки. Вашият лекар ще следи за това.
- Симптоми от страна на централната нервна система: Някои пациенти, приемащи цистеамин, са развили гърчове, депресия и прекомерна сънливост. Кажете на Вашия лекар, ако имате тези симптоми.
- Проблеми със стомаха и червата (гастроинтестинални): Пациенти, приемащи цистеамин, са развили язви и кървене. Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите болки в стомаха или повърнете кръв.
- При употреба на цистеамин е съобщавана доброкачествена вътречерепна хипертония, наричана също мозъчен псевдотумор. Това е състояние, при което налягането на течността около мозъка е повишено. Кажете незабавно на Вашия лекар, ако някой от

следните симптоми се появи по време на приема на PROCYSBI: жужене или свистене в ушите, замайване, двойно виждане, замъглено виждане, загуба на зрение, болка зад окото или болка при движение на очите. Вашият лекар ще Ви наблюдава чрез провеждане на очни прегледи, за да открие и лекува този проблем на по-ранен етап. Това ще помогне да се намали вероятността от загуба на зрението.

По-долу са изброени другите нежелани лекарствени реакции, дадени с оценка на честотата, с която могат да се появят при лечение с PROCYSBI.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- гадене
- повръщане
- загуба на апетит
- диария
- повишена телесна температура
- сънливост

Чести нежелани реакции:

- главоболие
- енцефалопатия
- болка в корема
- нарушено храносмилане
- неприятен дъх или миризма на тялото
- стомашни киселини
- умора

Нечести нежелани реакции:

- болки в краката
- сколиоза (изкривяване на гръбначния стълб)
- чупливост на костите
- промяна в цвета на косата
- припадъци
- нервност
- халюцинации
- ефект върху бъбреците, който се проявява с подуване на крайниците и наддаване на тегло

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате PROCYSBI

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не използвайте това лекарство, ако запечатващото фолио е било отворено за повече от 30 дни. Изхвърлете отворената бутилка и използвайте нова бутилка.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

След отваряне да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа PROCYSBI

- Активното вещество е цистеамин (под формата на меркаптаминов битартарат).

PROCYSBI 25 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Всяка твърда стомашно-устойчива капсула съдържа 25 mg цистеамин.

PROCYSBI 75 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Всяка твърда стомашно-устойчива капсула съдържа 75 mg цистеамин.

- Другите съставки са:

- В капсулите: микрокристална целулоза, съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат (1:1), хипромелоза, талк, триетилов цитрат, натриев лаурилсулфат (вижте точка „PROCYSBI съдържа натрий“).
- В състава на капсулата: желатин, титанов диоксид (E171), индигокармин (E132).
- В печатното мастило: шеллак, повидон (K-17), титанов диоксид (E171).

Как изглежда PROCYSBI и какво съдържа опаковката

- PROCYSBI 25 mg представлява сини твърди стомашно-устойчиви капсули (с размер 15,9 x 5,8 mm). На светлосиньото капаче е отпечатано лого „PRO“ с бяло мастило, а върху светлосиньото тяло е отпечатано „25 mg“ с бяло мастило. Бяла пластмасова бутилка съдържа 60 капсули. Капачката е защитена от деца и запечатана с фолио. Всяка бутилка съдържа два пластмасови цилиндъра, използвани за допълнителна защита срещу влага и въздух.
- PROCYSBI 75 mg представлява сини твърди стомашно-устойчиви капсули (с размер 21,7 x 7,6 mm). На тъмносиньото капаче е отпечатано лого „PRO“ с бяло мастило, а върху светлосиньото тяло е отпечатано „75 mg“ с бяло мастило. Бяла пластмасова бутилка съдържа 250 капсули. Капачката е защитена от деца и запечатана с фолио. Всяка бутилка съдържа три пластмасови цилиндъра, използвани за допълнителна защита срещу влага и въздух.
- Съхранявайте цилиндрите във всяка бутилка по време на употребата на бутилката. След употреба цилиндрите може да се изхвърлят с бутилката.

Притежател на разрешението за употреба и

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Италия

Производител

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България

ExCEEEd Orphan Distribution d.o.o.

Тел.: +359 87 663 1858

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

ExCEEEd Orphan Distribution d.o.o.

Tel.: +36 70 612 7768

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

ExCEEEd Orphan Distribution d.o.o.

Tel.: +48 799 090 131

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

PROCYSBI 75 mg стомашно-устойчиви гранули PROCYSBI 300 mg стомашно-устойчиви гранули

цистеамин (меркаптаминов битартрат) (cysteamine (mercaptamine bitartrate))

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява PROCYSBI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PROCYSBI
3. Как да приемате PROCYSBI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате PROCYSBI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява PROCYSBI и за какво се използва

PROCYSBI съдържа активното вещество цистеамин (известен също като меркаптамин) и се приема за лечение на нефропатична цистиноза при деца и възрастни. Цистинозата е заболяване, засягащо начина на функциониране на организма, което се характеризира с патологично натрупване на аминокиселината цистин в различни органи на тялото като бъбреците, очите, мускулите, панкреаса и мозъка. Натрупването на цистин причинява увреждане на бъбреците и отделяне на по-големи количества глюкоза, белтъци и електролити. Различни органи се засягат на различна възраст.

PROCYSBI е лекарство, което реагира с цистина, за да понижи нивото му вътре в клетките. Лечението с цистеамин трябва да се започне скоро след потвърждаване на диагнозата цистиноза, за да се постигне максимална полза.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PROCYSBI

Не приемайте PROCYSBI

- ако сте алергични към цистеамин (известен също като меркаптамин) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако сте алергични към пенициламин (това не е пеницилин, а лекарство, използвано за лечение на болестта на Уилсън);
- ако кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете PROCYSBI.

- Тъй като лекарствената форма на цистеамин за перорално приложение не предотвратява отлагането на цистинови кристали в очите, трябва да продължите да поставяте цистеамин капки за очи, както е предписано от Вашия лекар.

- При пациенти, лекувани с високи дози цистеамин, могат да се появят сериозни кожни лезии. Вашият лекар ще следи редовно кожата и костите Ви, а при необходимост ще намали или спре Вашето лечение (вижте точка 4).
- При пациенти, получаващи цистеамин, могат да се появят стомашни и чревни язви и кървене (вижте точка 4).
- Други чревни симптоми като гадене, повръщане, анорексия и болки в стомаха могат да се появят при лечение с цистеамин. Ако това се случи, Вашият лекар може да прекъсне лечението и да промени дозата.
- Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви необичайни стомашни симптоми или промени в стомашните симптоми.
- При лечение с цистеамин могат да се появят симптоми като гърчове, отпадналост, сънливост, депресия и мозъчни нарушения (енцефалопатия). Ако се развият такива симптоми, информирайте Вашия лекар, който ще коригира дозата Ви.
- При употребата на цистеамин може да се наруши чернодробна функция или да намалее броя на белите кръвни клетки (левкопения). Вашият лекар ще следи редовно кръвната Ви картина и чернодробната функция.
- Вашият лекар ще Ви наблюдава за доброкачествена вътречерепна хипертония (или мозъчен псевдотумор) и/или оток на зрителния нерв (папиледем), свързани с лечението с цистеамин. Ще бъдете подложени на редовни очни прегледи за определяне на това състояние, като ранното лечение може да предотврати загуба на зрението.

Други лекарства и PROCYSBI

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Ако Вашият лекар Ви предписва бикарбонат, не го вземайте по едно и също време с PROCYSBI; вземете бикарбоната най-малко един час преди или един час, след като сте приели лекарството.

PROCYSBI с храна и напитки

Опитайте се поне 1 час преди и 1 час след приема на PROCYSBI да избягвате храни, които са богати на мазнини или протеини, както и храна или течност, която може да намали киселинността в стомаха, като мляко или кисело мляко. Ако това не е възможно, може да консумирате малко количество (около 100 g) храна (за предпочитане въглехидрати, например хляб, тестени изделия, плодове) по време на часа преди и след приема на PROCYSBI. Вижте също точка 3 „Как да приемате PROCYSBI – Начин на приложение“.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не трябва да използвате това лекарство, ако сте бременна, особено през първия триместър. Преди да започнете лечение, трябва да имате отрицателен резултат от тест за бременност, а по време на курса на лечение трябва да използвате подходящ метод за контрацепция. Ако сте жена, планирате бременност или забременеете, незабавно потърсете съвет от Вашия лекар за спиране на лечението с това лекарство, тъй като продължаването на лечението може да бъде вредно за плода.

Не използвайте това лекарство, ако кърмите (вижте точка 2 в „Не приемайте PROCYSBI“).

Шофиране и работа с машини

Това лекарство може да причини известна сънливост. При започване на лечението не трябва да шофирате, да работите с машини или да извършвате други потенциално опасни дейности, докато не разберете как Ви влияе лекарството.

PROCYSBI съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате PROCYSBI

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза за Вас или Вашето дете ще зависи от възрастта и теглото. Таргетната поддържаща доза е $1,3 \text{ g/m}^2/\text{ден}$.

Схема на прилагане

Приемайте това лекарство два пъти на ден, на всеки 12 часа. За да получите най-голяма полза от това лекарство, опитайте се да избягвате хранене и млечни продукти в продължение на най-малко 1 час преди и 1 час след приема на PROCYSBI. Ако това не е възможно, може да консумирате малко количество (около 100 g) храна (за предпочитане, въглехидрати, например хляб, тестени изделия, плодове) по време на часа преди и след приложението на PROCYSBI.

Важно е да приемате PROCYSBI по един и същи начин във времето.

Не увеличавайте или намалявайте количеството на лекарството без одобрението на Вашия лекар.

Обичайната доза не трябва да превишава $1,95 \text{ g/m}^2/\text{ден}$.

Продължителност на лечението

Лечението с PROCYSBI трябва да продължи през целия живот, както е препоръчано от Вашия лекар.

Начин на приложение

Трябва да приемате това лекарство само през устата.

Всяко саше трябва да се използва еднократно.

За да действа правилно това лекарство, трябва да правите следното:

Отворете сашето и поръсете всички гранули върху храна (като ябълково пюре или плодов конфитюр) и изяжте или приложете чрез сонда за хранене, или смесете с кисела напитка (като портокалов сок или друг кисел сок) или вода и изпийте. Не смачквайте и не дъвчете гранулите.

Поръсване върху храна:

Отворете сашето и поръсете цялото количество гранули върху приблизително 100 грама храна, като ябълково пюре или плодов конфитюр. Внимателно разбъркайте гранулите в меката храна до получаване на смес от гранули и храна. Изяжте цялото количество от сместа. След това изпийте около 250 ml кисела напитка (като портокалов сок или друг сок от кисели плодове) или вода, за да улесните поглъщането на сместа.

Ако не изядете сместа веднага, можете да я оставите в хладилник (2°C - 8°C) от времето на приготвянето до момента на прилагане и да я изядете в рамките на 2 часа след приготвянето. Никакво количество от сместа не трябва да се запазва след изминаване на 2 часа.

Приложение чрез сонда за хранене:

Отворете сашето и поръсете гранулите върху приблизително 100 грама ябълково пюре или плодов конфитюр. Внимателно разбъркайте гранулите в меката храна до получаване на смес от гранулите и меката храна. Приложете сместа чрез гастростомна тръба (G-тръба), назогастрална сонда или гастростомна-йеюностомна тръба, като използвате спринцовка с катетърен връх. Преди приложение на PROCYSBI: Разкопчайте бутона на G-тръбата и закрепете сондата за хранене. Промийте с 5 ml вода, за да почистите бутона. Изтеглете сместа в спринцовката. Препоръчва се обемът на сместа в спринцовката с

катетърен връх да е максимум 60 ml при употреба със сонда за директно или болус хранене. Вкарайте върха на спринцовката, съдържаща сместа от PROCYSBI и храната, в отвора на сондата за хранене и я напълнете докрай със сместа – внимателното натискане на буталото на спринцовката и задържането на сондата за хранене в хоризонтално положение по време на приложението може да предотврати проблеми поради запушване. За да се избегне запушване се препоръчва да се използва полутечна храна като ябълково пюре или плодов конфитюр при скорост около 10 ml на всеки 10 секунди до пълното изпразване на спринцовката. Повтаряйте горната стъпка, докато се приложи цялото количество смес. След приложението на PROCYSBI изтеглете 10 ml плодово пюре или вода в друга спринцовка и промийте G-тръбата, като се уверите, че няма полепнала смес от PROCYSBI и храна в G-тръбата.

Ако не консумирате сместа веднага, можете да я оставите в хладилник (2°C - 8°C) от времето на приготвянето до момента на прилагане и да я консумирате в рамките на 2 часа след приготвянето. Никакво количество от сместа не трябва да се запазва след изминаване на 2 часа.

Консултирайте се с лекаря на Вашето дете за пълни указания за това как правилно да прилагате продукта със сонда за хранене и ако имате проблеми поради запушване.

Поръсване върху портокалов сок или друг сок от кисели плодове, или вода:

Отворете сашето и поръсете гранулите в около 100 до 150 ml кисел плодов сок (като портокалов сок или друг кисел сок) или вода. Внимателно смесете сместа за напитката, съдържаща PROCYSBI, в продължение на 5 минути, като я смесите в чаша или я разклатите в затворена чаша (т.е. “неразливаща се” чаша) и изпийте сместа.

Ако не изпиете сместа веднага, можете да я оставите в хладилник (2°C - 8°C) от времето на приготвянето до момента на прилагане и да я изпиете в рамките на 30 минути след приготвянето. Никакво количество от сместа не трябва да се запазва след изминаване на 30 минути.

Приложение на смес за напитка чрез спринцовка за перорално приложение:

Изтеглете сместа за напитката в спринцовка за перорално приложение и я приложете директно в устата.

Ако не консумирате сместа веднага, можете да я оставите в хладилник (2°C - 8°C) от времето на приготвянето до момента на прилагане и да я консумирате в рамките на 30 минути след приготвянето. Никакво количество от сместа не трябва да се запазва след изминаване на 30 минути.

Вашият лекар може да препоръча или предпише включване в допълнение към цистеамин на една или повече добавки за компенсиране на загубата на важни електролити през бъбреците. Важно е да приемате тези добавки точно както е указано. Ако сте пропуснали няколко дози от добавките или развивате слабост или сънливост, обадете се на Вашия лекар за инструкции.

За да се определи точната доза PROCYSBI, е необходимо провеждането на редовни кръвни изследвания за измерване на количеството на цистин в белите кръвни клетки и/или концентрацията на цистеамин в кръвта. Извършването на изследванията на кръвта ще бъде организирано от Вас или от Вашия лекар. Тези изследвания трябва да се направят 12,5 часа след вечерната доза от предишния ден и следователно 30 минути след приема на последващата сутрешна доза. Освен това също са необходими и редовни изследвания на кръв и урина за определяне на нивата на важните електролити в организма, за да може Вашият лекар правилно да коригира дозите на тези добавки.

Ако сте приели повече от необходимата доза PROCYSBI

Трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар или със спешното отделение на болница, ако сте приели повече от необходимата доза PROCYSBI. Може да станете сънливи.

Ако сте пропуснали да приемете PROCYSBI

Ако сте пропуснали доза от лекарството, трябва да я приемете, колкото е възможно по-скоро. Ако остават до 4 часа преди следващата доза, прескочете пропуснатата доза и се върнете към редовната схема на прилагане.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Информирайте незабавно Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от следните нежелани реакции - може да се нуждаете от спешно лечение:

- Тежка алергична реакция (наблюдава се нечесто): Потърсете спешна медицинска помощ, ако имате някои от тези признаци на алергична реакция: копривна треска; затруднено дишане; подуване на лицето, устните, езика или гърлото.

Ако настъпи някоя от следните нежелани реакции, свържете се незабавно с Вашия лекар. Тъй като някои от тези нежелани реакции са сериозни, помолете Вашия лекар да обясни признаците, с които се проявяват.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Кожен обрив: Информирайте Вашия лекар, ако получите кожен обрив. Може да се наложи временно спиране на PROCYSBI, докато обривът отшуми. Ако обривът е тежък, Вашият лекар може да прекрати лечението с цистеамин.
- Отклонения в чернодробни функционални кръвни тестове. Вашият лекар ще следи за това.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Кожни лезии, костни лезии, както и проблеми със ставите: Лечението с високи дози цистеамин може да предизвика развитие на кожни лезии. Те включват кожни стрии (които представляват белези по кожата под формата на линии), костни травми (като счупвания), костни деформации и ставни проблеми. Проверявайте кожата си, докато приемате това лекарство. Съобщавайте всяка промяна на Вашия лекар. Вашият лекар ще следи за тези проблеми.
- Нисък брой бели кръвни клетки. Вашият лекар ще следи за това.
- Симптоми от страна на централната нервна система: Някои пациенти, приемащи цистеамин, са развили гърчове, депресия и прекомерна сънливост. Кажете на Вашия лекар, ако имате тези симптоми.
- Проблеми със стомаха и червата (гастроинтестинални): Пациенти, приемащи цистеамин, са развили язви и кръвене. Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите болки в стомаха или повърнете кръв.
- При употреба на цистеамин е съобщавана доброкачествена вътречерепна хипертония, наричана също мозъчен псевдотумор. Това е състояние, при което налягането на течността около мозъка е повишено. Кажете незабавно на Вашия лекар, ако някои от следните симптоми се появи по време на приема на PROCYSBI: жужене или свистене в ушите, замайване, двойно виждане, замъглено виждане, загуба на зрение, болка зад окото или болка при движение на очите. Вашият лекар ще Ви наблюдава чрез провеждане на очни прегледи, за да открие и лекува този проблем на по-ранен етап. Това ще помогне да се намали вероятността от загуба на зрението.

По-долу са изброени другите нежелани лекарствени реакции, дадени с оценка на честотата, с която могат да се появят при лечение с PROCYSBI.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- гадене
- повръщане
- загуба на апетит
- диария
- повишена телесна температура
- сънливост

Чести нежелани реакции:

- главоболие
- енцефалопатия
- болка в корема
- нарушено храносмилане
- неприятен дъх или миризма на тялото
- стомашни киселини
- умора

Нечести нежелани реакции:

- болки в краката
- сколиоза (изкривяване на гръбначния стълб)
- чупливост на костите
- промяна в цвета на косата
- припадъци
- нервност
- халюцинации
- ефект върху бъбреците, който се проявява с подуване на крайниците и наддаване на тегло

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате PROCYSBI

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и сашето след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте сашетата в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина и влага.

Неотворените сашета може да се съхраняват за единичен период до 4 месеца извън хладилника при температура под 25°C. След това лекарството трябва да се изхвърли.

Всяко саше е само за еднократна употреба.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа PROCYSBI

- Активното вещество е цистеамин (под формата на меркаптаминов битартарат).
PROCYSBI 75 mg стомашно-устойчиви гранули
Всяко саше със стомашно-устойчиви гранули съдържа 75 mg цистеамин.

PROCYSBI 300 mg стомашно-устойчиви гранули
Всяко саше със стомашно-устойчиви гранули съдържа 300 mg цистеамин.
- Другите съставки са: микрокристална целулоза, съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат (1:1), хипромелоза, талк, триетилов цитрат, натриев лаурилсулфат (вижте точка „PROCYSBI съдържа натрий“).

Как изглежда PROCYSBI и какво съдържа опаковката

- PROCYSBI 75 mg представлява бели до почти бели стомашно-устойчиви гранули в саше. Всяка опаковка съдържа 120 сашета.
- PROCYSBI 300 mg представлява бели до почти бели стомашно устойчиви гранули в сашета. Всяка опаковка съдържа 120 сашета.

Притежател на разрешението за употреба и

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

ExCEED Orphan Distribution d.o.o.
Тел.: +359 87 663 1858

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.
Tel: + 420 261221745

Magyarország

ExCEED Orphan Distribution d.o.o.
Tel.: +36 70 612 7768

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 501 64 00

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

ExCEED Orphan Distribution d.o.o.
Tel.: +48 799 090 131

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.