

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PROCYSBI 25 mg enterosolventní tvrdé tobolky
PROCYSBI 75 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

PROCYSBI 25 mg tvrdá tobolka

Jedna tvrdá tobolka obsahuje mercaptaminum 25 mg (jako mercaptamini ditartras)

PROCYSBI 75 mg tvrdá tobolka

Jedna tvrdá tobolka obsahuje mercaptaminum 75 mg (jako mercaptamini ditartras)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka.

PROCYSBI 25 mg tvrdá tobolka

Světle modré tvrdé tobolky velikosti 3 s bílým potiskem „25 mg“ se světle modrým víčkem s bílým potiskem loga společnosti „PRO“.

PROCYSBI 75 mg tvrdá tobolka

Světle modré tvrdé tobolky velikosti 0 s bílým potiskem „75 mg“ s tmavě modrým víčkem s bílým potiskem loga společnosti „PRO“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek PROCYSBI je indikován k léčbě prokázané nefropatické cystinózy. Merkaptamin snižuje akumulaci cystinu v některých buňkách (např. v leukocytech, svalových a jaterních buňkách) u pacientů s nefropatickou cystinózou. Pokud je léčba zahájena včas, merkaptamin oddálí rozvoj selhání ledvin.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem PROCYSBI se má zahájit pod dohledem lékaře se zkušenostmi v léčbě cystinózy. Aby se dosáhlo maximálního přínosu léčby, musí být léčba merkaptaminem zahájena ihned po potvrzení diagnózy (tj. zvýšený obsah cystinu v bílých krvinkách).

Dávkování

Koncentraci cystinu v bílých krvinkách lze stanovit pomocí řady různých technik, jako jsou například specifické subpopulace bílých krvinek (např. test granulocytů) nebo směšnou leukocytární reakcí; každý z těchto testů má přitom odlišné cílové hodnoty. Při rozhodování o diagnóze a dávkování přípravku PROCYSBI u pacientů s cystinózou se mají zdravotničtí pracovníci řídit léčebnými cíli specifickými pro daný test poskytnutými jednotlivými laboratořemi, jež testy provádějí. Cílem léčby je například udržet obsah cystinu v bílých krvinkách < 1 nmol hemicystinu/mg proteinu (měřeno pomocí směšné leukocytární reakce) 30 min po podání. U pacientů, kteří užívají stabilní dávku přípravku PROCYSBI a nemají snadný přístup k příslušnému zařízení pro měření obsahu cystinu v bílých krvinkách, by mělo být cílem léčby udržení koncentrace merkaptaminu v plazmě > 0,1 mg/l 30 minut po podání dávky.

Načasování měření: Přípravek PROCYSBI se má podávat každých 12 hodin. Stanovení obsahu cystinu v bílých krvinkách a/nebo merkaptaminu v plazmě se musí provést 12,5 hodiny po podání večerní dávky v předchozí den, tedy 30 minut po podání následující ranní dávky.

Převedení pacientů z tvrdých tobolek merkaptamin-bitartrátu s okamžitým uvolňováním

Pacienty s cystinózou, kteří užívají tablety merkaptamin-bitartrátu s okamžitým uvolňováním, lze převést na stejnou celkovou denní dávku přípravku PROCYSBI, jako byla jejich předchozí celková dávka merkaptamin-bitartrátu s okamžitým uvolňováním. Celková denní dávka má být rozdělena na dvě části a podávána každých 12 hodin. Maximální doporučená dávka merkaptaminu je 1,95 g/m²/den. Používání dávek vyšších než 1,95 g/m²/den se nedoporučuje (viz bod 4.4).

U pacientů, kteří se převádějí z merkaptamin-bitartrátu s okamžitým uvolňováním na přípravek PROCYSBI, je třeba změřit jejich hladinu cystinu za 2 týdny a poté každé 3 měsíce, aby se stanovila optimální dávka, jak je popsáno výše.

Nově diagnostikovaní dospělí pacienti

U nově diagnostikovaných dospělých pacientů by se mělo začít podáváním 1/6 až 1/4 cílové udržovací dávky přípravku PROCYSBI. Cílová udržovací dávka je 1,3 g/m²/den ve dvou oddělených dávkách podávaných každých 12 hodin. Dávka se má zvýšit, pokud je přiměřená snášenlivost a hladina cystinu v bílých krvinkách zůstává >1 nmol hemicystinu/mg proteinu (měřeno pomocí směsné leukocytární reakce). Maximální doporučená dávka merkaptaminu je 1,95 g/m²/den. Používání dávek vyšších než 1,95 g/m²/den se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Cílové hodnoty uvedené v souhrnu údajů o přípravku byly získány pomocí směsné leukocytární reakce. Je třeba mít na paměti, že léčebné cíle deplece hladiny cystinu jsou specifické pro daný test a že různé testy mají specifické léčebné cíle. Z toho důvodu se mají zdravotničtí pracovníci řídit léčebnými cíli specifickými pro daný test poskytnutými jednotlivými laboratořemi, jež testy provádějí

Nově diagnostikovaná pediatrická populace

Cílové udržovací dávce 1,3 g/m²/den se lze přiblížit pomocí následující tabulky, která bere v úvahu plochu tělesného povrchu i hmotnost.

Hmotnost v kilogramech	Doporučená dávka v mg Každých 12 hodin*
0–5	200
5–10	300
11–15	400
16–20	500
21–25	600
26–30	700
31–40	800
41–50	900
> 50	1 000

* Pro dosažení cílové koncentrace cystinu v bílých krvinkách může být nutné podání vyšší dávky. Používání dávek vyšších než 1,95 g/m²/den se nedoporučuje.

Zvláštní populace

Pacienti se špatnou snášenlivostí

Pro pacienty s horší snášenlivostí je léčba i nadále významným přínosem, pokud se jejich hladiny cystinu v bílých krvinkách nacházejí pod hodnotou 2 nmol hemicystinu/mg proteinu (měřeno pomocí směsné leukocytární reakce). K dosažení této hladiny lze dávku merkaptaminu zvýšit až na maximum 1,95 g/m²/den. Dávka 1,95 g/m²/den merkaptamin-bitartrátu s okamžitým uvolňováním byla spojena se zvýšenou mírou odstoupení od léčby v důsledku nesnášenlivosti a zvýšeného výskytu nežádoucích příhod. Je-li merkaptamin na počátku léčby špatně snášen kvůli příznakům v gastrointestinálním traktu nebo přechodným kožním vyrážkám, měla by se léčba dočasně zastavit a poté znovu zahájit s nižší dávkou, která se postupně zvýší na náležitou dávku (viz bod 4.4).

Dialyzovaní pacienti a pacienti po transplantaci

Zkušenosti ukazují, že příležitostně jsou některé formy merkaptaminu u dialyzovaných pacientů hůře snášeny (tzn., že vedou k více nežádoucím účinkům). U těchto pacientů se doporučuje bedlivější monitorování hladin cystinu v bílých krvinkách.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Úprava dávky není obvykle nutná, hladiny cystinu v bílých krvinkách by však měly být monitorovány.

Pacienti s poruchou funkce jater

Úprava dávky není obvykle nutná, hladiny cystinu v bílých krvinkách by však měly být monitorovány.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek lze aplikovat formou spolknutí celé tobolky, smícháním obsahu tobolky (kuličky s enterickým potahem) s pokrmem nebo podáním pomocí sondy. Tobolky (ani jejich obsah) se nemají drtit ani žvýkat.

Vynechání dávky

Pokud je vynechána dávka přípravku, měla by být podána co nejdříve. Pokud do příští dávky zbývají čtyři hodiny a méně, chybějící dávku si již neberte a vraťte se k pravidelnému dávkovacímu režimu. Nezdvojnásobujte dávku.

Podávání s jídlem

Merkaptamin-bitartrát lze podávat s kyselým ovocným džusem nebo vodou.

Merkaptamin-bitartrát se nemá podávat s jídlem s vysokým obsahem tuku nebo proteinů nebo se zmrazenými potravinami, jako je zmrzlina. Pacienti by se měli snažit důsledně vyhýbat konzumaci jídla a mléčných výrobků alespoň 1 hodinu před podáním přípravku PROCYSBI a 1 hodinu poté. Pokud během tohoto období není možné dodržet lačnění, je přípustné požití během 1 hodiny před podáním přípravku PROCYSBI a po něm pouze malé množství (~ 100 gramů) jídla (nejlépe sacharidy). Je důležité podávat přípravek PROCYSBI ve vztahu k příjmu potravy po celou dobu konzistentním a reprodukovatelným způsobem (viz bod 5.2).

U pediatrických pacientů s rizikem vdechnutí, kteří jsou ve věku 6 let nebo mladší, je vhodné tvrdé tobolky otevřít a jejich obsah rozmíchat s jídlem nebo pitím podle níže uvedených pokynů.

Smíchání s jídlem

Tobolky pro ranní nebo večerní dávku se otevřou a jejich obsah se vysype na přibližně 100 gramů jablečné přesnídávky nebo ovocného želé. Obsah se jemně zamíchá do měkkého jídla, čímž vznikne směs granulek merkaptaminu a měkkého jídla. Mělo by být snědno celé množství této směsi. Lze jej zapít 250 ml přípustné kyselé tekutiny – ovocným džusem (např. pomerančovým džusem nebo jakýmkoli kyselým ovocným džusem) nebo vodou. Směs je nutné sníst do 2 hodin od přípravy a od doby přípravy do doby podání se musí uchovávat v chladničce.

Podávání sondami

Tobolky pro ranní nebo večerní dávku se otevřou a jejich obsah se vysype na přibližně 100 gramů jablečné přesnídávky nebo ovocného želé. Obsah se jemně zamíchá do měkkého jídla, čímž vznikne směs granulek merkaptaminu a měkkého jídla. Směs by se poté měla podat pomocí gastrostomické sondy, nazogastrické sondy nebo gastrostomické či jejunostomické sondy. Směs musí být podána do 2 hodin od přípravy a od doby přípravy do doby podání je nutné ji uchovávat v chladničce.

Smíchání s pomerančovým džusem, s jakýmkoli kyselým ovocným džusem či s vodou

Tobolky pro ranní nebo večerní dávku se otevřou a jejich obsah se vsype do 100 až 150 ml kyselého ovocného džusu nebo vody. Níže jsou uvedeny možnosti podání dávky:

- 1. možnost – stříkačka: Jemně promíchejte po dobu 5 minut a potom směs granulek merkaptaminu a kyselého ovocného džusu nebo vody natáhněte do dávkovací stříkačky.
- 2. možnost – hrníček: Jemně promíchejte po dobu 5 minut v hrníčku nebo jemně protřepávejte po dobu 5 minut v uzavřeném hrníčku (např. v hrníčku s pítkem). Vypijte směs granulek merkaptaminu a kyselého ovocného džusu nebo vody.

Směs je nutné podat (vypít) do 30 minut od přípravy a od doby přípravy do doby podání se musí uchovávat v chladničce.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, jakoukoli formu merkaptaminu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na penicilamin.
- Kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Používání dávek vyšších než 1,95 g/m²/den se nedoporučuje (viz bod 4.2).

Nebylo prokázáno, že perorální merkaptamin zabrání ukládání krystalů cystinu v oku. Pokud se za tímto účelem používá oční roztok merkaptaminu, mělo by se proto v jeho užívání pokračovat.

Je-li zjištěno nebo plánováno těhotenství, musí se léčba opět pečlivě zvážit a pacientka musí být poučena o možných teratogenních rizicích merkaptaminu (viz bod 4.6).

Intaktní tobolky přípravku PROCYSBI by se vzhledem k riziku vdechnutí neměly podávat dětem mladším přibližně 6 let (viz bod 4.2).

Dermatologická

U pacientů léčených vysokými dávkami merkaptamin-bitartrátu s okamžitým uvolňováním nebo jiných solí merkaptaminu byly hlášeny závažné kožní léze, které reagovaly na snížení dávky merkaptaminu. Lékaři by měli rutinně monitorovat stav kůže a kostí pacientů užívajících merkaptamin.

Objeví-li se abnormality kůže nebo kostí, měla by se dávka merkaptaminu snížit nebo by mělo být jeho podávání přerušeno. Léčbu lze za bedlivého dohledu znovu zahájit s nižší dávkou a poté dávku pomalu titrovat na příslušnou léčebnou dávku (viz bod 4.2). Pokud se u pacienta rozvine závažná kožní vyrážka, např. erythema multiforme bullosum nebo toxická epidermální nekrolýza, nemá být merkaptamin znovu podáván (viz bod 4.8).

Gastrointestinální

U pacientů užívajících merkaptamin-bitartrát s okamžitým uvolňováním byla hlášena gastrointestinální ulcerace a krvácení. Lékaři by měli sledovat možné příznaky ulcerace a krvácení a měli by informovat pacienty nebo jejich opatrovníky o známkách a příznacích závažné gastrointestinální toxicity a krocích, které je třeba provést, pokud se objeví.

S užíváním merkaptaminu byly spojeny gastrointestinální příznaky zahrnující nauzeu, zvracení, anorexii a bolest břicha.

U pacientů s cystickou fibrózou užívajících vysoké dávky pankreatických enzymů ve formě tablet s enterickým potahem z kopolymeru kyseliny metakrylové a etylakrylátu (1:1), jedné z pomocných látek přípravku PROCYSBI, byly poprvé popsány striktury v ileocekální oblasti a tlustém střevu (fibrotizující kolonopatie). V rámci preventivního opatření by se měly lékařsky vyšetřit neobvyklé abdominální příznaky nebo změny abdominálních příznaků, aby se vyloučila možnost fibrotizující kolonopatie.

Centrální nervový systém (CNS)

S užíváním merkaptaminu byly spojeny příznaky postihující CNS, jako jsou záchvaty, letargie, somnolence, deprese a encefalopatie. Pokud se u pacienta rozvinou příznaky postihující CNS, měl by

být pečlivě vyšetřen a podle potřeby by se měla upravit dávka. Pacienti by neměli provádět potenciálně nebezpečné činnosti, dokud nebudou známy účinky merkaptaminu na duševní výkon (viz bod 4.7).

Leukopenie a abnormální funkce jater

Merkaptamin byl příležitostně spojován s reverzibilní leukopenií a abnormální funkcí jater. Proto by se měl sledovat krevní obraz a funkce jater.

Benigní intrakraniální hypertenze

Byla hlášena benigní intrakraniální hypertenze (neboli pseudotumor cerebri (PTC)) a/nebo papiledém spojené s léčbou merkaptamin-bitartrátem, které ustoupily při přidání diuretické léčby (zkušenosti po uvedení přípravku na trh u merkaptamin-bitartrátu s okamžitým uvolňováním). Lékaři by měli pacienty poučit, aby hlásili jakékoli z následujících příznaků: bolest hlavy, tinitus, závratě, nauzea, diplopie, rozmazané vidění, ztráta zraku, bolest za okem nebo bolest při pohybu oka. Aby byl tento stav identifikován včas, je třeba provádět pravidelné oční vyšetření, a pokud se objeví, je nutné včas zahájit léčbu, aby se zabránilo ztrátě zraku.

Důležité informace o některých pomocných látkách přípravku PROCYSBI

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nelze vyloučit, že merkaptamin je klinicky významným induktorem enzymů CYP, inhibítorem P-gp a BCRP na úrovni střev a inhibítorem transportérů jaterního vychytávání (OATP1B1, OATP1B3 a OCT1).

Souběžné podávání se substitucí elektrolyty a minerály

Merkaptamin lze podávat spolu se substitucí elektrolyty (kromě bikarbonátu) a minerály, která je potřebná pro léčbu Fanconiho syndromu, i s vitamínem D a hormony štítné žlázy. Bikarbonát by se měl podávat alespoň jednu hodinu před nebo jednu hodinu po přípravku PROCYSBI, aby se zabránilo možnému dřívějšímu uvolnění merkaptaminu.

U některých pacientů byl používán souběžně indometacin a merkaptamin. U pacientů po transplantaci ledvin byla spolu s merkaptaminem používána i antirejekční léčba.

Souběžné podávání inhibitoru protonové pumpy omeprazolu a přípravku PROCYSBI *in vivo* neukázalo žádný vliv na expozici merkaptamin-bitartrátu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání merkaptaminu těhotným ženám nejsou dostatečné. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, včetně teratogeneze (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Vliv neléčené cystinózy na těhotenství rovněž není znám. Merkaptamin se proto nemá v těhotenství používat, zejména v prvním trimestru, pokud to není nezbytně nutné (viz bod 4.4).

Pokud je zjištěno nebo plánováno těhotenství, musí se léčba opět pečlivě zvážit a pacientka musí být poučena o možných teratogenních rizicích merkaptaminu.

Kojení

Není známo, zda se merkaptamin-bitartrát vylučuje do lidského mateřského mléka. Avšak vzhledem k výsledkům studií na zvířatech u laktujících samic a novorozenců (viz bod 5.3) je u žen užívajících přípravek PROCYSBI kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Ve studiích na zvířatech byly pozorovány účinky na fertilitu (viz bod 5.3). U mužských pacientů s cystinózou byla hlášena azoospermie.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Merkaptamin má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Merkaptamin může způsobovat ospalost. Při zahájení léčby se pacienti mají vyvarovat potenciálně nebezpečných činností, dokud nebudou známy účinky léčivého přípravku na každého jednotlivce.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

U lékové formy merkaptamin-bitartrátu s okamžitým uvolňováním lze očekávat nežádoucí účinky u přibližně 35 % pacientů. Ty se týkají zejména gastrointestinálního traktu a centrálního nervového systému. Pokud k nim dojde při zahájení léčby merkaptaminem, může být pro zlepšení snášenlivosti vhodné léčbu dočasně přerušit a poté lék postupně opět nasazovat.

Nejobvyklejšími nežádoucími účinky v klinických studiích na zdravých dobrovolnících byly velmi časté gastrointestinální příznaky (16 %). Vyskytovaly se především jako jednotlivé epizody, které byly co do závažnosti mírné či středně závažné. Co se týče gastrointestinálních poruch (průjem a bolest břicha), profil nežádoucích účinků u zdravých subjektů byl podobný profilu nežádoucích účinků u pacientů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků je definována pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti:

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence: nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	<i>Méně časté:</i> leukopenie
Poruchy imunitního systému	<i>Méně časté:</i> anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	<i>Velmi časté:</i> anorexie
Psychiatrické poruchy	<i>Méně časté:</i> nervozita, halucinace
Poruchy nervového systému	<i>Časté:</i> bolest hlavy, encefalopatie
	<i>Méně časté:</i> somnolence, křeče
Gastrointestinální poruchy	<i>Velmi časté:</i> zvracení, nauzea, průjem
	<i>Časté:</i> bolesti břicha, zápach dechu, dyspepsie, gastroenteritida
	<i>Méně časté:</i> gastrointestinální vředy

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence: nežádoucí účinek
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<i>Časté:</i> abnormální pach kůže, vyrážka <i>Méně časté:</i> změny zbarvení vlasů, kožní strie, fragilita kůže (moluskuloidní pseudotumor na loktech)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<i>Méně časté:</i> hyperextenze kloubů, bolest dolních končetin, genu valgum, osteopenie, kompresivní fraktura, skolióza
Poruchy ledvin a močových cest	<i>Méně časté:</i> nefrotický syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Velmi časté:</i> letargie, pyrexie <i>Časté:</i> astenie
Vyšetření	<i>Časté:</i> abnormální hodnoty funkčních jaterních testů

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zkušenosti z klinických studií s přípravkem PROCYSBI

V klinických studiích srovnávajících přípravek PROCYSBI s merkaptamin-bitartrátem s okamžitým uvolňováním se u jedné třetiny pacientů projevily velmi časté gastrointestinální poruchy (nauzea, zvracení, bolest břicha). Rovněž byly pozorovány časté poruchy nervového systému (bolesti hlavy, somnolence a letargie) a časté celkové poruchy (astenie).

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh u merkaptamin-bitartrátu s okamžitým uvolňováním

Při užívání merkaptamin-bitartrátu s okamžitým uvolňováním byly hlášeny benigní intrakraniální hypertenze (neboli pseudotumor cerebri (PTC)) s papiledémem, kožní léze, moluskoidní pseudotumory, kožní strie, fragilita kůže, hyperextenze kloubů, bolest dolních končetin, genu valgum, osteopenie, kompresivní fraktura a skolióza (viz bod 4.4).

Byly hlášeny dva případy nefrotického syndromu v období do 6 měsíců po zahájení léčby s rychlým uzdravením po vysazení léčby. Histologické vyšetření prokázalo membranózní glomerulonefritidu ledvinného alotransplantátu v jednom případě a hypersenzitivní intersticiální nefritidu ve druhém případě.

U dětí chronicky léčených vysokými dávkami různých merkaptaminových přípravků (merkaptamin chlorhydrát nebo merkaptamin nebo merkaptamin-bitartrát), většinou přesahujícími maximální dávku 1,95 g/m²/den, bylo popsáno několik případů podobných Ehlers-Danlosovu syndromu na loktech. V některých případech se tyto kožní léze vyskytovaly spolu s kožními striemi a kostními lézemi, které byly poprvé zjištěny při RTG vyšetření. U kostních poruch se jednalo o genu valgum, bolesti dolních končetin, hyperextenzi kloubů, osteopenii, kompresivní fraktury a skoliózu. V několika případech, kdy bylo provedeno histopatologické vyšetření kůže, naznačily výsledky angioendotelioimatózu. Jeden pacient poté zemřel na akutní mozkovou ischemii se zřetelnou vaskulopatií. U některých pacientů došlo po snížení dávky merkaptaminu s okamžitým uvolňováním k ústupu kožních lézí na loktech (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování merkaptaminem může způsobit progresivní letargii.

Pokud dojde k předávkování, musí být náležitě podporován dýchací a kardiovaskulární systém. Není známo žádné specifické antidotum. Není známo, zda se merkaptamin odstraní hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva, ATC kód: A16AA04.

Merkaptamin je nejjednodušší stabilní aminorthiol a produkt rozkladu aminokyseliny cysteinu. Merkaptamin se v lysozomech účastní reakce vzájemné přeměny mezi thiolem a disulfidem, která přeměňuje cystin na cystein a smíšený disulfid cystein-merkaptamin, přičemž obě tyto látky mohou opustit lysozom u pacientů s cystinózou.

Normální jedinci a heterozygoti pro cystinózu mají hladiny cystinu v bílých krvinkách < 0,2 a obvykle nižší než 1 nmol hemicystinu/mg proteinu (měřeno pomocí smíšené leukocytární reakce). Jedinci s cystinózou mají hladinu cystinu v bílých krvinkách zvýšenou nad 2 nmol hemicystinu/mg proteinu.

U těchto pacientů je obsah cystinu v bílých krvinkách monitorován, aby se stanovila dostatečná dávka, přičemž se jeho hladina měří 30 minut po podání dávky při léčbě přípravkem PROCYSBI.

V pivotalní randomizované zkřížené studii FK a FD fáze 3 (jednalo se také o vůbec první randomizovanou studii s merkaptamin-bitartrátem s okamžitým uvolňováním) bylo prokázáno, že v ustáleném stavu se u pacientů užívajících přípravek PROCYSBI každých 12 hodin (Q12H) udržela srovnatelná deplece hladiny cystinu v bílých krvinkách jako při podávání merkaptamin-bitartrátu s okamžitým uvolňováním každých 6 hodin (Q6H). Bylo randomizováno čtyřicet tři (43) pacientů: dvacet sedm (27) dětí (ve věku 6 až 12 let), patnáct (15) dospívajících (ve věku 12 až 21 let) a jeden (1) dospělý s cystinózou a s nativní funkcí ledvin vyjádřenou jako odhad rychlosti glomerulární filtrace (GFR) (korigované na plochu tělesného povrchu) > 30 ml/minutu/1,73 m². Z těchto 43 pacientů dva (2) sourozenci ze studie odstoupili na konci prvního období překřížení kvůli dříve plánované operaci jednoho (1) z nich. Čtyřicet jedna (41) pacientů protokol dokončilo. Dva (2) pacienti byli vyloučeni z analýzy dle protokolu, protože se jejich hladina cystinu v bílých krvinkách zvýšila nad 2 nmol hemicystinu/mg proteinu během období léčby merkaptaminem s okamžitým uvolňováním. Třicet devět (39) pacientů bylo zahrnuto do závěrečné analýzy účinnosti dle protokolu.

Populace dle protokolu (N=39)		
	Merkaptamin-bitartrát s okamžitým uvolňováním	PROCYSBI
Hladina cystinu v bílých krvinkách (průměrná hodnota získaná metodou nejmenších čtverců (LS) ± směrodatná odchylka (SE)) v nmol hemicystinu/mg proteinu*	0,44 ± 0,05	0,51 ± 0,05
Léčebný účinek (průměrná hodnota LS ± SE; 95% CI; hodnota p)	0,08 ± 0,03; 0,01 až 0,15; <0,0001	
Populace všech hodnotitelných pacientů (ITT) (N=41)		
	Merkaptamin-bitartrát s okamžitým uvolňováním	PROCYSBI
Hladina cystinu v bílých krvinkách (průměrná hodnota LS ± SE) v nmol hemicystinu/mg proteinu*	0,74 ± 0,14	0,53 ± 0,14
Léčebný účinek (průměrná hodnota LS ± SE; 95% CI; hodnota p)	-0,21 ± 0,14; -0,48 až 0,06; <0,001	

* Měřeno pomocí smíšené lymfocytární reakce

Čtyřicet ze čtyřiceti jedna (40/41) pacientů, kteří dokončili pivotní studii fáze 3, bylo zařazeno do prospektivní studie s přípravkem PROCYSBI, která zůstala otevřená tak dlouho, dokud jim nemohl být přípravek PROCYSBI předepsán jejich ošetřujícím lékařem. V této studii byla hladina cystinu v bílých krvinkách, měřená pomocí směsné leukocytární reakce, vždy v průměru pod optimální kontrolou a dosahovala < 1 nmol hemicystinu/mg proteinu. Odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) se u studované populace v průběhu času nezměnila.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Relativní biologická dostupnost je přibližně 125 % v porovnání s merkaptaminem s okamžitým uvolňováním.

Příjem potravy snižuje absorpci přípravku PROCYSBI 30 minut před podáním dávky (přibližně 35% pokles expozice) a 30 minut po podání dávky (přibližně 16% pokles expozice při podání intaktních tobolek a 45% pokles při podání otevřených tobolek). Příjem potravy dvě hodiny po podání absorpci přípravku PROCYSBI neovlivnil.

Distribuce

Vazba merkaptaminu na plazmatické bílkoviny *in vitro*, především na albumin, je přibližně 54 % a je nezávislá na plazmatické koncentraci léku v jeho terapeutickém rozmezí.

Biotransformace

U čtyř pacientů bylo prokázáno, že vylučování nezměněného merkaptaminu do moči kolísá mezi 0,3 % a 1,7 % celkové denní dávky; většina merkaptaminu se vylučuje ve formě sulfátu.

Údaje získané *in vitro* naznačují, že je merkaptamin-bitartrát pravděpodobně metabolizován několika enzymy CYP, zahrnujícími CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP2E1. CYP2A6 a CYP3A4 se v experimentálních podmínkách neúčastnily metabolismu merkaptamin-bitartrátu.

Eliminace

Terminální poločas merkaptamin-bitartrátu je přibližně 4 hodiny.

Merkaptamin-bitartrát není inhibítozem CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4 *in vitro*.

In vitro: Merkaptamin-bitartrát je substrátem P-gp a OCT2, avšak není substrátem BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 a OCT1. Merkaptamin-bitartrát není inhibítozem OAT1, OAT3 a OCT2.

Zvláštní populace

Farmakokinetika merkaptamin-bitartrátu nebyla studována u zvláštních populací.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V publikovaných studiích genotoxicity s merkaptaminem byla popsána indukce chromozomálních aberací v kulturách eukaryotických buněčných linií. Specifické studie s merkaptaminem neprokázaly žádné mutagenní účinky v Amesově testu ani klastogenní účinek v myším mikronukleárním testu. Byla provedena studie reverzních mutací na bakteriích („Amesův test“) s merkaptamin-bitartrátem používaným v přípravku PROCYSBI a merkaptamin-bitartrát neprokázal v tomto testu žádné mutagenní účinky.

Reprodukční studie prokázaly embryofetotoxické účinky (resorpce a postimplantační ztráty) u potkanů při dávce 100 mg/kg/den a u králíků, kterým byl podáván merkaptamin v dávce 50 mg/kg/den. Teratogenní účinky byly popsány u potkanů, kterým byl podáván merkaptamin v období organogeneze v dávce 100 mg/kg/den.

Tato dávka je ekvivalentní dávce 0,6 g/m²/den u potkana, což je nepatrně méně než polovina doporučené klinické udržovací dávky merkaptaminu, tj. 1,3 g/m²/den. Pokles fertility byl pozorován u potkanů při dávce 375 mg/kg/den, což je dávka, při které došlo ke zpomalení přírůstku hmotnosti. Při této dávce byl rovněž snížen přírůstek hmotnosti a přežívání potomků v době laktace. Vysoké dávky merkaptaminu zhoršují schopnost laktujících matek krmit svá mláďata. Jednorázové dávky léku inhibují u zvířat sekreci prolaktinu.

Podávání merkaptaminu novorozným potkanům indukovalo katarakty.

Vysoké dávky merkaptaminu, ať už podávané perorálně nebo parenterálně, vyvolaly duodenální vředy u potkanů a myši, avšak nikoliv u opic. Experimentální podávání léku vede k depleci somatostatinu u některých zvířecích druhů. Důsledek tohoto jevu pro klinické používání léku není znám.

Nebyly provedeny žádné studie kancerogenity s enterosolventními tvrdými tobolkami merkaptamin-bitartrátu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

mikrokrytalická celulóza
kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu 1 : 1
hypromelosa
mastek
triethyl-citrát
natrium-lauryl-sulfát

Obal tobolky

želatina
oxid titaničitý (E 171)
indigokarmín (E 132)

Potiskový inkoust

šelak
povidon 12
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

24 měsíců
Doba použitelnosti po otevření: 30 dní.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem.

Po otevření uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PROCYSBI 25 mg tvrdá tobolka

50ml bílá lahvička z HDPE obsahující 60 tobolek s jedním vysoušecím válečkem 2 v 1 a jedním válečkem absorbujícím kyslík, s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem.

Jedna lahvička obsahuje dva plastové válečky pro další ochranu před vlhkem a vzduchem.

Nechte prosím tyto dva válečky v lahvičce během jejího používání. Po použití lze tyto válečky zlikvidovat společně s lahvičkou.

PROCYSBI 75 mg tvrdá tobolka

400ml bílá lahvička z HDPE obsahující 250 tobolek s vysoušecím válečkem 2 v 1 a dvěma válečky absorbujícími kyslík, s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem.

Jedna lahvička obsahuje tři plastové válečky pro další ochranu před vlhkem a vzduchem.

Nechte prosím tyto tři válečky v lahvičce během jejího používání. Po použití lze tyto válečky zlikvidovat společně s lahvičkou.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

PROCYSBI 25 mg tvrdá tobolka

EU/1/13/861/001

PROCYSBI 75 mg tvrdá tobolka

EU/1/13/861/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6.9.2013

Datum posledního prodloužení registrace: 26.07.2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí před uvedením tohoto přípravku na trh edukační balíček určený všem lékařům, u nichž se očekává, že budou přípravek PROCYSBI předepisovat.

Cílem edukačního balíčku je posílit povědomí o důležitých identifikovaných a potenciálních rizicích a rovněž o správném výběru pacientů, potřebě titrace dávky a monitorování pacientů.

Edukační balíček pro lékaře by měl obsahovat kontrolní seznam bezpečnostních úkonů, souhrn údajů o přípravku a příbalovou informaci.

Kontrolní seznam bezpečnostních úkonů by měl zdůrazňovat následující:

- Riziko teratogenity a příslušné doporučení k minimalizaci tohoto rizika:
 - ženy v reprodukčním věku by měly být informovány o riziku teratogenity,
 - u žen v reprodukčním věku by se měl před zahájením léčby potvrdit negativní výsledek těhotenského testu,

- ženám v reprodukčním věku by se mělo doporučit používání adekvátní antikoncepční metody během léčby,
 - ženy v reprodukčním věku by měly být informovány, aby v případě otěhotnění tuto skutečnost oznámily ošetřujícímu lékaři.
- Riziko fibrotizující kolonopatie a příslušné doporučení k minimalizaci tohoto rizika:
 - pacienti by měli být informováni o možném riziku fibrotizující kolonopatie,
 - pacienti by měli být informováni o známkách a příznacích fibrotizující kolonopatie a mělo by se jim sdělit, aby v případě rozvoje těchto příznaků informovali ošetřujícího lékaře.
 - Pokyny k správnému výběru pacientů a titraci dávky.
 - Potřeba kontrolování hladiny cystinu v bílých krvinkách, krevního obrazu a jaterních funkcí.
 - Potřeba pravidelně kontrolovat pokožku a v případě potřeby zvážit RTG vyšetření kostí.
 - Potřeba informovat pacienty o:
 - způsobu podání a časovém harmonogramu užívání léku,
 - nutnosti kontaktovat ošetřujícího lékaře, pokud se u nich objeví následující příznaky:
 - ✓ kožní problémy nebo změny pokožky,
 - ✓ narušení jejich obvyklých vyprazdňovacích návyků,
 - ✓ letargie, somnolence, deprese, záchvaty,
 - ✓ jakékoli podezření na těhotenství.

Držitel rozhodnutí o registraci musí obsah a formu edukačních materiálů a komunikační plán nechat před distribucí edukačního balíčku schválit příslušným vnitrostátním orgánem.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PROCYSBI 25 mg enterosolventní tvrdé tobolky
mercaptaminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje mercaptaminum 25 mg (jako mercaptamini ditartras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Enterosolventní tvrdá tobolka

60 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Zlikvidujte 30 dnů po otevření zatavené fólie.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Po otevření uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/861/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

PROCYSBI 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PROCYSBI 75 mg enterosolventní tvrdé tobolky
mercaptaminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje mercaptaminum 75 mg (jako mercaptamini ditartras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Enterosolventní tvrdá tobolka

250 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Zlikvidujte 30 dnů po otevření zatavené fólie.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Po otevření uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/861/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

PROCYSBI 75 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PROCYSBI 25 mg enterosolventní tvrdé tobolky
mercaptaminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje mercaptaminum 25 mg (jako mercaptamini ditartras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Enterosolventní tvrdá tobolka

60 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Zlikvidujte 30 dnů po otevření zatavené fólie.

Datum otevření:

Datum likvidace:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Po otevření uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/861/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PROCYSBI 75 mg enterosolventní tvrdé tobolky
mercaptaminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje mercaptaminum 75 mg (jako mercaptamini ditartras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Enterosolventní tvrdá tobolka

250 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Zlikvidujte 30 dnů po otevření zatavené fólie.

Datum otevření:

Datum likvidace:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Po otevření uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/861/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

PROCYSBI 25 mg enterosolventní tvrdé tobolky PROCYSBI 75 mg enterosolventní tvrdé tobolky

mercaptaminum (mercaptamini ditartras)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek PROCYSBI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PROCYSBI užívat
3. Jak se přípravek PROCYSBI užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek PROCYSBI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek PROCYSBI a k čemu se používá

Přípravek PROCYSBI obsahuje léčivou látku merkaptamin a užívá se k léčbě nefropatické cystinózy u dětí a dospělých. Cystinóza je nemoc ovlivňující způsob, jakým tělo pracuje. Dochází při ní k abnormálnímu hromadění aminokyseliny cystinu v různých tělesných orgánech, jako jsou ledviny, oči, svaly, slinivka břišní a mozek. Hromadění cystinu způsobuje poškození ledvin a vylučování nadměrného množství glukózy, bílkovin a elektrolytů. V různém věku bývají postiženy různé orgány.

Přípravek PROCYSBI je lék, který reaguje s cystinem a snižuje jeho hladinu v buňkách. Léčba merkaptaminem by měla být zahájena ihned po potvrzení diagnózy cystinózy, aby byl zajištěn maximální přínos této léčby.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PROCYSBI užívat

Neužívejte přípravek PROCYSBI:

- jestliže jste alergický(á) na merkaptamin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na penicilamin.
- jestliže kojíte.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku PROCYSBI se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Jelikož perorálně (ústy) podávaný merkaptamin nezabraňuje ukládání krystalů cystinu v oku, musíte pokračovat v používání očních kapek s merkaptaminem, jak Vám předepsal Váš lékař.
- Vzhledem k riziku zadušení by se neměly celé tobolky merkaptaminu podávat dětem mladším 6 let (další informace viz bod 3, Jak se přípravek PROCYSBI užívá – Způsob podání).

- U pacientů léčených vysokými dávkami merkaptaminu se mohou objevit závažné kožní léze. Váš lékař bude pravidelně kontrolovat stav Vaší pokožky a kostí a v případě potřeby Vám sníží dávku nebo léčbu přeruší (viz bod 4).
- U pacientů užívajících merkaptamin se mohou objevit žaludeční a střevní vředy a krvácení (viz bod 4).
- Při užívání merkaptaminu se mohou objevit další střevní příznaky zahrnující pocit na zvracení, zvracení, nechutenství a bolest břicha. Pokud se objeví, může Vám lékař změnit dávku nebo léčbu přerušit.
- Pokud se u Vás objeví neobvyklé břišní příznaky nebo změny břišních příznaků, poraďte se se svým lékařem.
- Při užívání merkaptaminu se mohou objevit záchvaty, únava, deprese a poruchy mozku (encefalopatie). Pokud se u Vás tyto příznaky rozvinou, sdělte to svému lékaři, který Vám upraví dávku.
- Při užívání merkaptaminu se může vyskytnout abnormální funkce jater nebo snížený počet bílých krvinek (leukopenie). Váš lékař bude pravidelně kontrolovat Váš krevní obraz a jaterní funkce.
- Váš lékař Vás bude kontrolovat s ohledem na příznaky benigní intrakraniální hypertenze (neboli pseudotumoru cerebri (PTC)) a/nebo otoku očního nervu (papiledému) spojené s léčbou merkaptaminem. Budou Vám prováděna pravidelná oční vyšetření za účelem zjištění těchto stavů, neboť jejich včasná léčba může zabránit ztrátě zraku.

Další léčivé přípravky a přípravek PROCYSBI

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Pokud Vám lékař předepíše bikarbonát, neužívejte ho ve stejnou dobu jako přípravek PROCYSBI; vezměte si ho alespoň jednu hodinu před nebo jednu hodinu po tomto léčivém přípravku.

Přípravek PROCYSBI s jídlem a pitím

Nejméně 1 hodinu před užitím a 1 hodinu po užití přípravku PROCYSBI se snažte vyhnout pokrmům, které jsou bohaté na tuky nebo bílkoviny, i jakémukoli jídlu nebo pití, které by mohlo snížit kyselost prostředí v žaludku, jako je mléko nebo jogurt. Není-li to možné, můžete sníst malé množství (asi 100 gramů) jídla (nejlépe sacharidů, například chléb, těstoviny nebo ovoce) během jedné hodiny před užitím přípravku PROCYSBI nebo po něm.

Užijte tobolku s kyselým nápojem (jako je pomerančový džus nebo jiný kyselý džus) nebo s vodou. Při podávání dětem a pacientům, kteří mají problémy s polykáním, se řiďte pokyny v bodě 3, Jak se přípravek PROCYSBI užívá – Způsob podání.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek byste neměla užívat, pokud jste těhotná, zejména během prvního trimestru (první 3 měsíce). Jste-li žena, která plánuje otěhotnět, nebo pokud otěhotníte, vyhledejte okamžitě svého lékaře pro informace o ukončení léčby tímto přípravkem, neboť pokračování v léčbě může poškodit nenarozené dítě.

Neužívejte tento léčivý přípravek, jestliže kojíte (viz bod 2 pod „Neužívejte přípravek PROCYSBI“).

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento léčivý přípravek může způsobovat určitou ospalost. Při zahájení léčby byste neměl(a) řídit dopravní prostředky, obsluhovat stroje nebo provádět nebezpečné činnosti, dokud nebudete vědět, jak na Vás tento přípravek působí.

Přípravek PROCYSBI obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek PROCYSBI užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku pro Vás nebo pro Vaše dítě bude záviset na Vašem věku nebo na věku Vašeho dítěte a na Vaší tělesné hmotnosti nebo tělesné hmotnosti Vašeho dítěte. Cílová udržovací dávka je 1,3 g/m²/den.

Schéma dávkování

Užívejte tento léčivý přípravek dvakrát denně, každých 12 hodin. Aby byl pro Vás tento lék co nejvíc přínosný, snažte se vyhnout konzumaci jídla a mléčných výrobků alespoň 1 hodinu před užitím přípravku PROCYSBI a 1 hodinu po něm. Není-li to možné, můžete sníst malé množství (asi 100 gramů) jídla (nejlépe sacharidů, například chléb, těstoviny nebo ovoce) během jedné hodiny před užitím přípravku PROCYSBI nebo po něm.

Je důležité, abyste přípravek PROCYSBI užíval(a) po celou dobu stejným způsobem.

Nezvyšujte ani nesnižujte dávku léku bez souhlasu svého lékaře.

Celková obvyklá dávka by neměla být vyšší než 1,95 g/m²/den.

Trvání léčby

V léčbě přípravkem PROCYSBI by se mělo pokračovat po celý život, podle pokynů Vašeho lékaře.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek byste měl(a) užívat pouze ústy.

Aby tento léčivý přípravek účinkoval správně, musíte udělat následující:

- Spolkněte celou tobolku s kyselým nápojem (jako je pomerančový džus nebo jiný kyselý džus) nebo s vodou. Tobolky ani jejich obsah nedrťte nebo nežvýkejte. Nepodávejte enterosolventní tvrdé tobolky dětem mladším 6 let, protože je nemusí umět spolknout a mohly by se dusit. Pacientům, kteří nemohou tobolku spolknout vcelku, lze enterosolventní tvrdé tobolky otevřít a jejich obsah nasypat do jídla (např. jablečné přesnídávky nebo ovocného želé), aby jej pacienti mohli sníst nebo aby jim mohl být podán sondami, nebo zamíchat do kyselého nápoje (např. pomerančového džusu nebo jakékoliv kyselé šťávy) nebo vody. Pro úplné pokyny se obraťte na svého dětského lékaře.
- Vaše léčba může kromě merkaptaminu zahrnovat ještě jeden nebo více doplňků užívaných za účelem náhrady významných elektrolytů, které se ztrácí ledvinami. Je důležité užívat tyto doplňky přesně podle pokynů. Pokud se vynechá několik dávek těchto doplňků, případně pokud se objeví slabost nebo ospalost, poraďte se se svým lékařem.
- Aby bylo možné určit správnou dávku přípravku PROCYSBI, jsou nutné pravidelné krevní testy, které měří obsah cystinu v bílých krvinkách a/nebo koncentraci merkaptaminu v krvi. Váš lékař Vás na tyto krevní testy objedná. Tyto testy musí být provedeny 12,5 hodiny po večerní dávce, tedy 30 minut po podání následující ranní dávky. K tomu, aby Vám Váš lékař mohl správně upravit dávky těchto doplňků, jsou rovněž nezbytná pravidelná vyšetření krve a moči ke stanovení hladin důležitých elektrolytů v těle.

Jestliže jste užil(a) více přípravku PROCYSBI, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku, než jste měl(a), měl(a) byste okamžitě kontaktovat svého lékaře nebo nemocniční pohotovost. Můžete začít být ospalý(á).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravku PROCYSBI

Jestliže jste vynechal(a) dávku léku, vezměte si ji co nejdříve. Pokud však do další dávky zbývají jen 4 hodiny nebo méně, chybějící dávku si již neberte a vraťte se k pravidelnému dávkovacímu režimu.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže zaznamenáte následující nežádoucí účinky, ihned o tom informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru – může u Vás být nutné akutní lékařské ošetření:

- **Závažná alergická reakce (pozorována méně často):** vyhledejte lékařskou pohotovost, jestliže se u Vás projeví jakýkoli z těchto příznaků alergické reakce: kopřivka, dechové potíže, otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla.

Pokud se objeví kterýkoli následujících nežádoucích účinků, obraťte se ihned na svého lékaře. Některé z těchto nežádoucích účinků jsou závažné, a proto požádejte svého lékaře, aby Vám vysvětlil jejich varovné příznaky.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- **Kožní vyrážka:** pokud se u Vás objeví kožní vyrážka, ihned o tom řekněte lékaři. Může být nutné léčbu přípravkem PROCYSBI dočasně přerušit, dokud vyrážka nezmizí. Je-li vyrážka závažná, může Váš lékař léčbu merkaptaminem ukončit.
- **Abnormální funkce jater ve výsledcích krevních testů.** Váš lékař bude Vaše jaterní funkce kontrolovat.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- **Kožní léze, kostní léze a problémy s klouby:** léčba vysokými dávkami merkaptaminu může způsobit rozvoj kožních lézí. Mezi ně patří kožní strie (kožní pajizévky), poranění kostí (například zlomeniny), deformity kostí a problémy s klouby. Během užívání tohoto léku si kontrolujte stav své kůže. Jakékoli změny oznamte svému lékaři. Váš lékař Vás bude s ohledem na tyto potíže kontrolovat.
- **Nízký počet bílých krvinek.** Váš lékař Vás bude kontrolovat.
- **Příznaky centrální nervové soustavy:** U některých pacientů užívajících merkaptamin se mohou rozvinout záchvaty, deprese a ospalost (nadměrná ospalost). Informujte svého lékaře, pokud se tyto příznaky objeví.
- **Problémy s žaludkem a střevy (gastrointestinální problémy):** u pacientů užívajících merkaptamin se objevily vředy a krvácení. Pokud se u Vás vyskytnou bolesti břicha, pocit na zvracení, zvracení, nechutenství nebo zvracení krve, okamžitě to sdělte svému lékaři.
- **V souvislosti s užíváním merkaptaminu byla hlášena benigní intrakraniální hypertenze, rovněž nazývaná pseudotumor mozku.** To je stav, při němž je v tekutině obklopující mozek vysoký tlak. Jestliže se u Vás během užívání přípravku PROCYSBI objeví jakýkoli z následujících příznaků, okamžitě to sdělte svému lékaři: bolest hlavy, zvonění nebo „hučení“ v uších, závratě, pocit na zvracení, dvojité vidění, rozmazané vidění, ztráta zraku, bolest za okem nebo bolest při pohybech oka. Váš lékař Vám bude pro kontrolu provádět pravidelně oční vyšetření, aby se tento problém odhalil a léčil včas. Sníží se tím možnost ztráty zraku.

Ostatní níže uvedené nežádoucí účinky jsou uvedeny s odhadem četnosti, s jakou se mohou při užívání přípravku PROCYSBI vyskytnout.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- průjem
- horečka
- pocit ospalosti

Časté nežádoucí účinky:

- nepříjemný zápach dechu a těla
- pálení žáhy
- únava

Méně časté nežádoucí účinky:

- bolest dolních končetin
- skolióza (křivá páteř)
- křehkost kostí
- změna barvy vlasů
- záchvaty
- nervozita
- halucinace
- účinek na ledviny projevující se otokem končetin a přírůstkem tělesné hmotnosti

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek PROCYSBI uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud byl fóliový kryt otevřen více než 30 dnů. Otevřenou lahvičku zlikvidujte a použijte novou lahvičku.

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Po otevření neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek PROCYSBI obsahuje

- Léčivou látkou je mercaptaminum (ve formě mercaptamini ditartras). Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 25 mg nebo 75 mg merkaptaminu.
- Dalšími složkami jsou:
 - V tobolkách: mikrokrytalická celulóza, kopolymer kyseliny methakrylové a ethylakrylátu, hypromelosa, mastek, triethyl-citrát, natrium-lauryl-sulfát.

- V obalu tobolek: želatina, oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132).
- V potiskovém inkoustu: šelak, povidon 12, oxid titaničitý (E171).

Jak přípravek PROCYSBI vypadá a co obsahuje toto balení

- Přípravek PROCYSBI 25 mg se dodává v podobě enterosolventních tvrdých tobolek modré barvy. Světle modré víčko tobolky je opatřeno bílým potiskem s logem společnosti PRO a světle modré tělo tobolky je opatřeno bílým potiskem „25 mg“. Bílá plastová lahvička obsahuje 60 tobolek. Má dětský bezpečnostní uzávěr s fóliovým krytem. Jedna lahvička obsahuje dva plastové válečky, které zajišťují dodatečnou ochranu před vlhkostí a vzduchem.
- Přípravek PROCYSBI 75 mg se dodává v podobě enterosolventních tvrdých tobolek modré barvy. Tmavě modré víčko tobolky je opatřeno bílým potiskem s logem společnosti PRO a světle modrá spodní část tobolky je opatřena bílým potiskem „75 mg“. Bílá plastová lahvička obsahuje 250 tobolek. Má dětský bezpečnostní uzávěr s fóliovým krytem. Jedna lahvička obsahuje tři plastové válečky, které zajišťují dodatečnou ochranu před vlhkostí a vzduchem.
- Nechte prosím tyto válečky v lahvičce během jejího používání. Po použití lze tyto válečky zlikvidovat společně s lahvičkou.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.
Tel.: + 36-1-429 1060

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

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

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

Chiesi Poland Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 620 1421

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.