

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

PROCYSBI 25 mg želučanootporne tvrde kapsule
PROCYSBI 75 mg želučanootporne tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

PROCYSBI 25 mg želučanootporna tvrda kapsula

Jedna želučanootporna tvrda kapsula sadrži 25 mg cisteamina (u obliku merkaptaminhidrogentartarata).

PROCYSBI 75 mg želučanootporna tvrda kapsula

Jedna želučanootporna tvrda kapsula sadrži 75 mg cisteamina (u obliku merkaptaminhidrogentartarata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tvrda kapsula.

PROCYSBI 25 mg želučanootporna tvrda kapsula

Svjetloplave tvrde kapsule veličine 3 (15,9 x 5,8 mm) s oznakom „25 mg“ otisnutom bijelom tintom i svjetloplavom kapicom s oznakom „PRO“ otisnutim bijelom tintom.

PROCYSBI 75 mg želučanootporna tvrda kapsula

Svjetloplave tvrde kapsule veličine 0 (21,7 x 7,6 mm) s oznakom „75 mg“ otisnutom bijelom tintom i tamnoplavom kapicom s oznakom „PRO“ otisnutim bijelom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

PROCYSBI je indiciran za liječenje dokazane nefropatske cistinoze. Cisteamin smanjuje nakupljanje cistina u nekim stanicama (npr. leukocitima, mišićnim stanicama i stanicama jetre) bolesnika s nefropatskom cistinozom i, ako je liječenje započelo dovoljno rano, odgađa razvoj zatajenja bubrega.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom PROCYSBI se mora započeti pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u liječenju cistinoze.

Liječenje cisteaminom mora se započeti odmah nakon potvrde dijagnoze (tj. povišenog cistina u leukocitima) kako bi se postigla maksimalna korist.

Doziranje

Koncentraciju cistina u leukocitima može se, primjerice, mjeriti velikim brojem različitih tehnika kao što su testovi s određenom podvrstom leukocita (npr. granulocitni test) ili test s pomiješanim leukocitima, s time da svaki test ima različite ciljne vrijednosti. Kad liječnici donose odluke o dijagnozi i doziranju lijeka PROCYSBI u bolesnika s cistinozom, trebaju uzeti u obzir da su terapijski

ciljevi specifični za test koji provodi pojedini laboratorij. Na primjer, terapijski cilj je održati razinu cistina u leukocitima < 1 nmol hemicistina/mg proteina (kad se mjeri testom s pomiješanim leukocitima), 30 min nakon doziranja. Za adherentne bolesnike koji uzimaju stabilnu dozu lijeka PROCYSBI i kojima je otežan pristup odgovarajućoj ustanovi za mjerenje cistina u leukocitima, terapijski cilj mora biti održavanje koncentracije cisteamina u plazmi $> 0,1$ mg/l, 30 min nakon doziranja.

Vrijeme mjerenja: PROCYSBI treba primjenjivati svakih 12 sati. Određivanje cistina u leukocitima i/ili koncentracije cisteamina u plazmi mora se provesti 12,5 sati nakon večernje doze prethodnog dana i stoga 30 minuta poslije uzimanja iduće jutarnje doze.

Prelaženje bolesnika s tvrdih kapsula s trenutnim oslobađanjem cisteaminhidrogentartarata

Bolesnici s cistinozom koji uzimaju cisteaminhidrogentartarat s trenutnim oslobađanjem mogu prijeći na ukupnu dnevnu dozu lijeka PROCYSBI koja odgovara njihovoj prethodnoj dnevnoj dozi cisteaminhidrogentartarata s trenutnim oslobađanjem. Ukupnu dnevnu dozu treba podijeliti s dva i primijeniti svakih 12 sati. Maksimalna preporučena doza cisteamina je $1,95 \text{ g/m}^2/\text{dan}$. Ne preporučuje se uporaba doza viših od $1,95 \text{ g/m}^2/\text{dan}$ (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici koji prelaze s cisteaminhidrogentartarata s trenutnim oslobađanjem na PROCYSBI moraju izmjeriti razinu cistina u leukocitima nakon 2 tjedna, te potom svaka 3 mjeseca da bi procijenili optimalnu dozu kako je prethodno opisano.

Novodijagnosticirani odrasli bolesnici

Novodijagnosticirani odrasli bolesnici moraju započeti s $1/6$ do $1/4$ ciljne doze održavanja lijeka PROCYSBI. Ciljna doza održavanja je $1,3 \text{ g/m}^2/\text{dan}$, podijeljena u dvije doze koje se uzimaju svakih 12 sati (vidjeti tablicu 1 u nastavku). Dozu se mora povećati ako postoji odgovarajuća tolerancija i razina cistina u leukocitima ostaje > 1 nmol hemicistina/mg proteina (kad se mjeri testom s pomiješanim leukocitima). Maksimalna preporučena doza cisteamina je $1,95 \text{ g/m}^2/\text{dan}$. Ne preporučuje se uporaba doza viših od $1,95 \text{ g/m}^2/\text{dan}$ (vidjeti dio 4.4).

Ciljne vrijednosti navedene u sažetku opisa svojstava lijeka dobivene su testom s pomiješanim leukocitima. Potrebno je naglasiti da su terapijski ciljevi za smanjenje cistina specifični za test i da različiti testovi imaju specifične ciljeve liječenja. Stoga liječnici trebaju uzeti u obzir da su terapijski ciljevi specifični za test koji provodi pojedini laboratorij.

Novodijagnosticirani bolesnici u pedijatrijskoj populaciji

Ciljna doza održavanja od $1,3 \text{ g/m}^2/\text{dan}$ može se približno odrediti prema sljedećoj tablici koja u obzir uzima i površinu tijela i tjelesnu težinu.

Tablica 1: Preporučena doza

Težina u kilogramima	Preporučena doza u mg Svakih 12 sati*
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

*Za postizanje ciljne koncentracije cistina u leukocitima može biti potrebna viša doza.

Ne preporučuje se uporaba doza viših od $1,95 \text{ g/m}^2/\text{dan}$.

Propuštene doze

Ako se doza propusti, mora se uzeti što prije. Ako je to unutar četiri sata prije sljedeće doze, potrebno je preskočiti propuštenu dozu i vratiti se na uobičajeni raspored uzimanja. Ne smije se uzeti dvostruka doza.

Posebne populacije

Bolesnici sa slabijom podnošljivošću

Bolesnici sa slabijom podnošljivošću i dalje imaju značajne koristi ako su razine cistina u leukocitima ispod 2 nmol hemicistina/mg proteina (kad se mjeri testom s pomiješanim leukocitima). Doza cisteamina može se povećati na najviše 1,95 g/m²/dan kako bi se postigla ta razina. Doza od 1,95 g/m²/dan cisteaminhidrogentartarata s trenutnim oslobađanjem povezana je s povećanom stopom prekida liječenja uslijed intolerancije i povećane incidencije štetnih događaja. Ako se cisteamin u početku slabije podnosi uslijed simptoma gastrointestinalnog (GI) trakta ili prolaznih kožnih osipa, liječenje se mora privremeno prekinuti te potom ponovno uvesti s nižom dozom i postupno povećavati do odgovarajuće doze (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici na dijalizi ili nakon transplantacije

Iskustvo je pokazalo da se povremeno pojedini oblici cisteamina slabije podnose (tj. dovode do više štetnih događaja) kad su bolesnici na dijalizi. Kod tih se bolesnika preporučuje pažljiviji nadzor razina cistina u leukocitima.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Obično nije potrebno prilagoditi dozu; međutim, moraju se nadzirati razine cistina u leukocitima.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Obično nije potrebno prilagoditi dozu; međutim, moraju se nadzirati razine cistina u leukocitima.

Način primjene

Peroralno.

Ovaj se lijek može primjenjivati tako da se kapsule progutaju cijele, kao i da se sadržaj kapsule (želučanootporne kuglice) pospe po hrani ili unese kroz želučanu sondu za hranjenje. Nemojte drobiti niti žvakati kapsule ili njihov sadržaj.

Primjena uz hranu

Cisteaminhidrogentartarat se može primijeniti s kiselim voćnim sokom ili vodom.

Cisteaminhidrogentartarat se ne smije primjenjivati uz hranu bogatu mastima ili proteinima, ili uz smrznutu hranu kao što je sladoled. Bolesnici moraju pokušati dosljedno izbjegavati obroke i mliječne proizvode najmanje 1 sat prije i 1 sat poslije uzimanja lijeka PROCYSBI. Ako nije moguće ostati natašte tijekom tog razdoblja, prihvatljivo je jesti male količine (~ 100 grama) hrane (najbolje ugljikohidrata) tijekom jednog sata prije i poslije primjene lijeka PROCYSBI. Važno je dosljedno uzimati PROCYSBI i na način koji se može ponavljati kroz vrijeme u odnosu na uzimanje hrane (vidjeti dio 5.2).

Kod pedijatrijskih bolesnika kod kojih postoji rizik od udisanja, u dobi od otprilike 6 godina i manje, tvrde kapsule moraju se otvoriti i sadržaj prosuti po hrani ili tekućini iz popisa navedenog u dijelu 6.6.

Za upute o lijeku prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, bilo koji oblik cisteamina (merkaptamin) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na penicilamin.
- Dojenje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ne preporučuje se uporaba doza većih od 1,95 g/m²/dan (vidjeti dio 4.2).

Nije dokazano da oralni cisteamin sprječava odlaganje kristala cistina u oku. Stoga, kad se za to koristi oftalmološka otopina cisteamina, treba nastaviti s njezinom uporabom.

Ako se ustanovi ili planira trudnoća, treba pažljivo razmotriti liječenje i bolesnici se mora objasniti mogući teratogeni rizik cisteamina (vidjeti dio 4.6).

Djeci mlađoj od približno 6 godina ne smiju se davati cijele kapsule lijeka PROCYSBI zbog rizika od aspiracije (vidjeti dio 4.2).

Dermatološke nuspojave

Postoje izvješća o ozbiljnim kožnim lezijama kod bolesnika liječenih visokim dozama cisteaminhidrogentartarata s trenutnim oslobađanjem ili drugim solima cisteamina, koja su odgovorila na smanjenje doze cisteamina. Liječnici moraju rutinski pregledavati kožu i kosti bolesnika koji primaju cisteamin.

Ako se pojave abnormalnosti kože ili kostiju, doza cisteamina mora se smanjiti ili se liječenje mora prekinuti. Liječenje se može ponovno uvesti nižom dozom pod strogim nadzorom i potom se postupno titrirati do odgovarajuće terapijske doze (vidjeti dio 4.2). Ako se razvije teški kožni osip kao što je erythema multiforme bullosa ili toksična epidermalna nekroliza, cisteamin se ne smije ponovno primjenjivati (vidjeti dio 4.8).

Gastrointestinalne nuspojave

Kod bolesnika koji primaju cisteaminhidrogentartarat s trenutnim oslobađanjem prijavljeni su GI ulceracije i krvarenje. Liječnici moraju pripaziti na znakove ulceracija i krvarenja te trebaju obavijestiti bolesnike i/ili skrbnike o znakovima i simptomima ozbiljne GI toksičnosti te koje korake poduzeti ako se pojave.

GI simptomi koji su povezani s cisteaminom uključuju mučninu, povraćanje, anoreksiju i bol u abdomenu.

Striktura ileocekuma i debelog crijeva (fibrozirajuća kolonopatija) su prvo opisane kod bolesnika s cističnom fibrozom koji su primali visoke doze gušteračnih enzima u obliku tableta s želučano otpornom ovojnicom od kopolimera etil akrilata metakrilne kiseline (1:1), jedne od pomoćnih tvari lijeka PROCYSBI. Kao mjera opreza, neobični abdominalni simptomi ili promjene abdominalnih simptoma moraju se medicinski procijeniti kako bi se isključila mogućnost fibrozirajuće kolonopatije.

Središnji živčani sustav (SŽS)

Simptomi SŽS-a kao što su napadaji, letargija, somnolencija, depresija i encefalopatija povezani su s cisteaminom. Ako se razviju simptomi SŽS-a, bolesnik se mora pažljivo procijeniti i doza se mora po potrebi prilagoditi. Bolesnici ne smiju obavljati potencijalno opasne aktivnosti sve dok nisu poznati učinci cisteamina na mentalnu sposobnost (vidjeti dio 4.7).

Leukopenija i abnormalna funkcija jetre

Cisteamin se ponekad povezuje s reverzibilnom leukopenijom i abnormalnim rezultatima jetrene funkcije. Stoga se moraju pratiti krvna slika i jetrena funkcija.

Benigna intrakranijalna hipertenzija

Postoje izvješća o benignoj intrakranijalnoj hipertenziji (ili pseudotumor cerebri) i/ili edemu papile povezanim s liječenjem cisteaminhidrogentartaratom koji su se povukli uz dodatak diuretika u terapiju (iskustvo poslije stavljanja lijeka u promet s cisteaminhidrogentartaratom s trenutnim oslobađanjem). Liječnici moraju uputiti bolesnika da izvijesti o bilo kojem od sljedećih simptoma: glavobolja, tinitus, omaglica, mučnina, diplopija, zamućeni vid, gubitak vida, bol iza oka ili bol pri očnim pokretima. Potrebni su periodični pregledi očiju kako bi se ovo stanje rano otkrilo i kad se utvrdi, potrebno je na vrijeme početi s liječenjem kako bi se spriječio gubitak vida.

PROCYSBI sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne može se isključiti da je cisteamin klinički značajan induktor CYP enzima, inhibitor P-gp-a i BCRP-a na razini crijeva te inhibitor jetrenih transportera za unos (OATP1B1, OATP1B3 i OCT1).

Istovremena primjena s nadomjescima elektrolita i minerala

Cisteamin se može primjenjivati zajedno s nadomjescima elektrolita (osim bikarbonata) i minerala koji su potrebni za liječenje Fanconijeva sindroma kao i uz vitamin D i hormone štitne žlijezde. Bikarbonati se moraju davati najmanje jedan sat prije ili jedan sat nakon lijeka PROCYSBI kako bi se izbjeglo potencijalno prerano oslobađanje cisteamina.

Kod nekih bolesnika istovremeno se primjenjuju indometacin i cisteamin. Kod bolesnika s transplantiranim bubregom, zajedno s cisteaminom davala se i terapija protiv odbacivanja.

Istovremena primjena inhibitora protonske pumpe omeprazola i lijeka PROCYSBI *in vivo* nije pokazala utjecaj na izloženost cisteaminhidrogentartaratu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi potrebno je obavijestiti o riziku od teratogenosti te im je potrebno savjetovati da tijekom liječenja koriste odgovarajuću metodu kontracepcije. Prije početka liječenja potrebno je isključiti trudnoću negativnim testom.

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni cisteamina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući teratogenezu (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik u ljudi. Učinak neliječene cistinoze na trudnoću također nije poznat. Stoga se cisteaminhidrogentartarat ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osobito tijekom prvog tromjesečja, osim ako to nije izričito potrebno (vidjeti dio 4.4).

Ako se ustanovi ili planira trudnoća, treba pažljivo razmotriti liječenje.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se cisteamin u majčino mlijeko u ljudi. Međutim zbog rezultata ispitivanja na životinjama kod ženki koje su dojile i novorođenih mladunaca (vidjeti dio 5.3), kod žena koje uzimaju PROCYSBI dojenje je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Učinci na plodnost su uočeni tijekom ispitivanja na životinjama (vidjeti dio 5.3). Kod bolesnika s cistinozom prijavljena je azoospermija.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cisteamin malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Cisteamin može uzrokovati omamljenost. Na početku liječenja, bolesnici ne smiju obavljati potencijalno opasne aktivnosti sve dok nisu poznati učinci lijeka na pojedinca.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Pri uporabi oblika cisteaminhidrogen tartarata s trenutnim oslobađanjem, očekuje se kako će približno 35% bolesnika imati nuspojave. One uglavnom uključuju gastrointestinalni i središnji živčani sustav. Kad se ove reakcije pojave na početku liječenja cisteaminom, privremeni prestanak i postupno ponovno uvođenje liječenja mogu biti učinkoviti u poboljšanju podnošljivosti.

U kliničkim ispitivanjima sa zdravim dobrovoljcima najčešće nuspojave su bili vrlo uobičajeni GI simptomi (16%) i pojavili su se primarno kao samostalne epizode koje su bile blage ili umjerene težine. U odnosu na GI poremećaje (proljev i bol u trbuhu), profil nuspojava kod zdravih ispitanika bio je sličan profilu nuspojava kod bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava definirana je sukladno sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave su navedene redom prema sve manjoj ozbiljnosti unutar svake od skupina učestalosti:

Tablica 2: Nuspojave

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost: nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<i>Manje često:</i> Leukopenija
Poremećaji imunološkog sustava	<i>Manje često:</i> Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	<i>Vrlo često:</i> Anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	<i>Manje često:</i> Nervoza, halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	<i>Često:</i> Glavobolja, encefalopatija
	<i>Manje često:</i> Somnolencija, konvulzije
Poremećaji probavnog sustava	<i>Vrlo često:</i> Povraćanje, mučnina, proljev
	<i>Često:</i> Bol u abdomenu, zadah, dispepsija, gastroenteritis
	<i>Manje često:</i> Gastrointestinalni vrijed
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Često:</i> Neuobičajen miris kože, osip
	<i>Manje često:</i> Promjene boje kose, strije, lomljivost kože (moluskoidni pseudotumor na laktovima)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<i>Manje često:</i> Hiperekstenzija zglobova, bol u nogama, genu valgum, osteopenija, kompresivne frakture, skolioza.
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<i>Manje često:</i> Nefrotski sindrom
	<i>Vrlo često:</i> Letargija, vrućica

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost: nuspojava
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često: Astenija
Pretrage	Često: Abnormalni nalazi testova jetrene funkcije

Opis odabranih nuspojava

Iskustva iz kliničkih ispitivanja s lijekom PROCYSBI

U kliničkim ispitivanjima koja uspoređuju PROCYSBI s cisteaminhidrogentartaratom s trenutnim oslobađanjem, jedna trećina ispitanika je imala vrlo česte GI poremećaje (mučnina, povraćanje i bol u abdomenu). Uočeni su i česti poremećaji središnjeg živčanog sustava (glavobolja, somnolencija i letargija) te česti opći poremećaji (astenija).

Iskustva poslije stavljanja u promet lijeka s cisteaminhidrogentartaratom s trenutnim oslobađanjem

Za cisteaminhidrogentartarat s trenutnim oslobađanjem prijavljeni su benigna intrakranijalna hipertenzija (ili pseudotumor cerebri) s edemom papile; kožne lezije, moluskoidni pseudotumori, strije, lomljivost kože; hiperekstenzija zglobova, bol u nogama, *genu valgum*, osteopenija, kompresivne frakture i skolioza (vidjeti dio 4.4).

Prijavljena su dva slučaja nefrotskog sindroma unutar 6 mjeseci od početka liječenja s progresivnim oporavkom nakon prekida liječenja. Histološki nalaz bio je membranski glomerulonefritis bubrežnog alopresatka u jednom i intersticijski nefritis uslijed preosjetljivosti u drugom slučaju.

Prijavljeno je nekoliko slučajeva nalik na Ehlers-Danlosov sindrom na laktovima kod djece koja su kronično liječena visokim dozama različitih preparata cisteamina (cisteamin klorhidrat ili cisteamin ili cisteaminhidrogentartarat) uglavnom iznad maksimalne doze od 1,95 g/m²/dan. U nekim slučajevima te su kožne lezije povezane sa strijama i lezijama kostiju koje su prvo uočene rendgenskim pregledom. Prijavljeni koštani poremećaji bili su *genu valgum*, bol u nogama i hiperekstenzija zglobova, osteopenija, kompresivne frakture i skolioza. U nekoliko slučajeva provedeni su histopatološki pregledi kože i rezultati su ukazivali na angioendoteliomatozu. Jedan je bolesnik posljedično umro uslijed akutne cerebralne ishemije sa značajnom vaskulopatijom. Kod nekih bolesnika kožne lezije na laktovima su se povukle nakon smanjenja doze cisteamina s trenutnim oslobađanjem (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Predoziranje cisteaminom može uzrokovati progresivnu letargiju.

Ukoliko dođe do predoziranja, mora se omogućiti odgovarajuća potpora dišnog i srčanožilnog sustava. Nije poznat specifični protulijek. Nije poznato uklanja li se cisteamin hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i metabolizam, aminokiseline i derivati, ATK oznaka: A16AA04.

Cisteamin je najjednostavniji stabilni aminotiol i proizvod razgradnje aminokiseline cisteina. Cisteamin sudjeluje unutar lizosoma u reakciji razmjene tiol-disulfid pretvarajući cistin u cistein i cistein-cisteamin miješani disulfid, od kojih oba mogu napustiti lizosom kod bolesnika s cistinozom.

Zdravi pojedinci i osobe koje su heterozigoti za cistinozu imaju razine cistina u leukocitima $<0,2$ i obično ispod 1 nmol hemicistina/mg proteina, navedenim redom (kad se mjeri testom s pomiješanim leukocitima). Pojedinci s cistinozom imaju povećanu razinu cistina u leukocitima iznad 2 nmol hemicistina/mg proteina.

Kod tih se bolesnika nadzire cistin u leukocitima kako bi se odredilo odgovarajuće doziranje. Prilikom liječenja lijekom PROCYSBI razine se mjere 30 minuta nakon doziranja.

Pivotalno randomizirano, ukriženo ispitivanje faze 3 za FK (farmakokinetiku) i FD (farmakodinamiku) (koje je također prvo ikad randomizirano ispitivanje cisteaminhidrogentartarata s trenutnim oslobađanjem) pokazalo je da u stanju dinamičke ravnoteže ispitanici koji primaju PROCYSBI svakih 12 sati (Q12H) održavaju smanjenje razina cistina u leukocitima koje je usporedivo s onim cisteaminhidrogentartarata s trenutnim oslobađanjem svakih 6 sati (Q6H). Četrdeset tri (43) ispitanika je nasumično raspodijeljeno u skupine; dvadeset sedmero (27) djece (starosti od 6 do 12 godina), petnaest (15) adolescenata (starosti od 12 do 21 godine) i jedan (1) odrasli s cistinozom i nativnom bubrežnom funkcijom na temelju procijenjene brzine glomerularne filtracije (GFR) (korigirane za površinu tijela) > 30 ml/minuti/1,73 m². Od tih četrdeset tri (43) ispitanika, dva (2) srodnika su se povukla iz ispitivanja na kraju prvog ukriženog razdoblja, zbog prethodno planirane operacije kod jednog (1) od njih; četrdeset jedan (41) ispitanik je završio plan ispitivanja. Dva (2) ispitanika su isključena iz analize prema planu ispitivanja jer se njihova razina cistina u leukocitima povećala iznad 2 nmola hemicistina/mg proteina tijekom razdoblja liječenja cisteaminom s trenutnim oslobađanjem. Trideset devet (39) ispitanika je uključeno u finalnu primarnu analizu djelotvornosti prema planu ispitivanja.

Tablica 3: Usporedba razina cistina u leukocitima nakon primjene cisteaminhidrogentartarata s trenutnim oslobađanjem i lijeka PROCYSBI

Populacija prema planu (PP) ispitivanja (N=39)		
	Cisteaminhidrogentartarat s trenutnim oslobađanjem	PROCYSBI
Razina cistina u leukocitima (srednja vrijednost procijenjena metodom najmanjih kvadrata ± standardna pogreška) u nmol hemicistina/mg proteina*	0,44 ± 0,05	0,51 ± 0,05
Terapijski učinak (srednja vrijednost procijenjena metodom najmanjih kvadrata ± standardna pogreška; 95,8% CI; p-vrijednost)	0,08 ± 0,03; 0,01 do 0,15; <0,0001	
Populacija svih bolesnika koji se mogu procijeniti (ITT, eng. Intention-to-treat) (N=41)		
	Cisteaminhidrogentartarat s trenutnim oslobađanjem	PROCYSBI
razina cistina u leukocitima (srednja vrijednost procijenjena metodom najmanjih kvadrata ± standardna pogreška) u nmol hemicistina/mg proteina*	0,74 ± 0,14	0,53 ± 0,14
Terapijski učinak (srednja vrijednost procijenjena metodom najmanjih kvadrata ± standardna pogreška; 95,8% CI; p-vrijednost)	-0,21 ± 0,14; -0,48 do 0,06; <0,001	

*Mjereno testom s pomiješanim leukocitima

Četrdeset od četrdeset jednog (40/41) ispitanika koji su završili pivotalno ispitivanje faze 3 ušlo je u prospektivno ispitivanje s lijekom PROCYSBI koje je ostalo otvoreno sve dok im njihov liječnik nije mogao propisati PROCYSBI. U ovom ispitivanju, razina cistina u leukocitima (mjerena testom s pomiješanim leukocitima) je uvijek bila u prosjeku pod optimalnom kontrolom na < 1 nmol hemicistina/mg proteina. Procijenjena brzina glomerularne filtracije nije se s vremenom promijenila u ispitivanoj populaciji.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Relativna bioraspoloživost je oko 125% u usporedbi s cisteaminom s trenutnim oslobađanjem.

Uzimanje hrane smanjuje apsorpciju lijeka PROCYSBI u trenutku od 30 minuta prije doze (smanjenje izloženosti od približno 35%) i 30 minuta poslije doze (smanjenje od približno 16 ili 45% izloženosti za cjelovitu i otvorenu kapsulu, navedenim redom). Uzimanje hrane dva sata nakon primjene nije utjecalo na apsorpciju lijeka PROCYSBI.

Distribucija

Vežanje cisteamina na proteine plazme *in vitro*, primarno na albumin, iznosi približno 54% i neovisno je koncentraciji lijeka u plazmi unutar terapijskog raspona.

Biotransformacija

Eliminacija nepromijenjenog cisteamina urinom dokazana je u rasponu između 0,3% i 1,7% ukupne dnevne doze kod četiri ispitanika; glavina cisteamina se izlučuje u obliku sulfata.

Podaci *in vitro* ukazuju da se cisteaminhidrogentartarat vjerojatno metabolizira putem više CYP enzima, uključujući CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP2E1. CYP2A6 i CYP3A4 nisu uključeni u metabolizam cisteaminhidrogentartarata u eksperimentalnim uvjetima.

Eliminacija

Terminalni poluvijek cisteaminhidrogentartarata iznosi približno 4 sata.

Cisteaminhidrogentartarat *in vitro* nije inhibitor enzima CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4.

In vitro: Cisteaminhidrogentartarat je supstrat P-gp-a i OCT2, no nije supstrat BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 i OCT1. Cisteaminhidrogentartarat nije inhibitor OAT1, OAT3 i OCT2.

Posebne populacije

Farmakokinetika cisteaminhidrogentartarata nije se ispitivala na posebnim populacijama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U objavljenim ispitivanjima genotoksičnosti cisteamina opisana je indukcija kromosomskih aberacija u kulturi eukariotskih staničnih linija. Specifična ispitivanja s cisteaminom nisu pokazala nikakav mutageni učinak u Amesovu testu, ni klastogeni učinak u testu s mišjim mikronukleusom. Test povratne mutacije na bakterijama (Amesov test) je proveden s cisteaminhidrogentartaratom koji se koristi za PROCYSBI i u ovom testu cisteaminhidrogentartarat nije pokazao nikakav mutageni učinak.

Ispitivanja reprodukcije pokazala su embriofetotoksični učinak (resorpcije i odbacivanje nakon implantacije) kod štakora pri razini doze od 100 mg/kg/dan, te kod kunića koji su primali 50

mg/kg/dan cisteamina. Teratogeni učinci su opisani kod štakora kad se cisteamin primjenjivao tijekom razdoblja organogeneze pri dozi od 100 mg/kg/dan.

To odgovara dozi od 0,6 g/m²/dan kod štakora, što je malo manje od preporučene kliničke doze održavanja, tj. 1,3 g/m²/dan cisteamina. Uočena je smanjena plodnost kod štakora pri dozi od 375 mg/kg/dan, pri dozi kod koje je usporeno dobivanje na težini. Pri toj je dozi bilo smanjeno dobivanje na težini i preživljavanje potomaka tijekom laktacije. Visoke doze cisteamina smanjuju sposobnost ženki koje doje da hrane svoje mladunce. Jednostruke doze lijeka inhibiraju lučenje prolaktina kod životinja.

Primjena cisteamina kod novorođenih štakora poticala je nastanak katarakte.

Visoke doze cisteamina, bilo oralnim ili parenteralnim putem, dovode do vrijedova na dvanaesniku kod štakora i miševa, no ne i kod majmuna. Eksperimentalna primjena lijeka dovodi do smanjenja somatostatina kod nekoliko životinjskih vrsta. Nije poznata posljedica toga na kliničku uporabu lijeka.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti sa želučano otpornim tvrdim kapsulama cisteaminhidrogentartarata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

mikrokristalična celuloza
metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer (1:1)
hipromeloza
talk
trietilcitrat
natrijev laurilsulfat

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)
indigo karmin (E132)

Tinta za označavanje

šelak
povidon K-17
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine
Rok valjanosti od otvaranja: 30 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od svjetlosti i vlage. Nakon otvaranja ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PROCYSBI 25 mg želučanootporna tvrda kapsula

Bijela boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) volumena 50 mL koja sadrži 60 želučanootpornih tvrdih kapsula s jednim 2 u 1 cilindričnim spremnikom sa sredstvom za sušenje i jednim cilindričnim spremnikom za apsorpciju kisika, sa zatvaračem od polipropilena sigurnim za djecu. Svaka boca sadrži dva plastična spremnika koja služe za dodatnu zaštitu od vlage i zraka. Tijekom uporabe boce čuvajte oba spremnika u boci. Nakon uporabe spremnici se mogu baciti zajedno s bocom.

PROCYSBI 75 mg želučanootporna tvrda kapsula

Bijela boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) volumena 400 mL koja sadrži 250 želučanootpornih tvrdih kapsula s jednim 2 u 1 cilindričnim spremnikom sa sredstvom za sušenje i dva cilindrična spremnika za apsorpciju kisika, sa zatvaračem od polipropilena sigurnim za djecu. Svaka boca sadrži tri plastična spremnika koja služe za dodatnu zaštitu od vlage i zraka. Tijekom uporabe boce čuvajte sva tri spremnika u boci. Nakon uporabe spremnici se mogu baciti zajedno s bocom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rukovanje

Posipanje po hrani

Kapsule za jutarnju ili večernju dozu moraju se otvoriti i sadržaj se mora posuti na približno 100 grama pirea od jabuke ili voćnog džema. Sadržaj treba pažljivo umiješati u kašastu hranu, tako da se napravi smjesa granula cisteamina i hrane. Mora se pojesti cjelokupna smjesa. Nakon toga može se popiti 250 ml odgovarajuće kisele tekućine - voćnog soka (npr. sok od naranče ili bilo koji kiseli voćni sok) ili vode. Smjesa se mora pojesti unutar 2 sata od pripreme i može se čuvati u hladnjaku od trenutka pripreme do primjene.

Primjena pomoću sonde za hranjenje

Kapsule za jutarnju ili večernju dozu moraju se otvoriti i sadržaj se mora posuti na približno 100 grama pirea od jabuke ili voćnog džema. Sadržaj treba pažljivo umiješati u kašastu hranu, tako da se napravi smjesa granula cisteamina i kašaste hrane. Smjesa se potom mora primijeniti putem sonde za gastrostomu, nazogastrične sonde ili sonde za gastrojejunostomu pomoću štrcaljke s vrhom za kateter. Prije primjene lijeka PROCYSBI: otvorite vanjski nastavak želučane sonde (*button*) i pričvrstite sondu za hranjenje. Isperite s 5 ml vode da se pročisti nastavak. Uvucite smjesu u štrcaljku. U sondu za izravno ili bolus hranjenje preporučuje se primijeniti najviše 60 ml volumena smjese pomoću štrcaljke s vrhom za kateter. Otvor štrcaljke s lijekom PROCYSBI / pireom od jabuke / voćnim džemom stavite u otvor sonde za hranjenje i potpuno ispunite smjesom: za izbjegavanje problema sa začepeljivanjem može pomoći nježno pritiskanje štrcaljke i držanje sonde za hranjenje u vodoravnom položaju. Da bi se izbjeglo začepeljivanje, također se preporučuje primjenjivati viskoznu hranu poput pirea od jabuke ili voćnog džema brzinom od otprilike 10 ml svakih 10 sekundi dok se štrcaljka potpuno ne isprazni. Ponavljajte prethodno opisan korak dok se sva smjesa ne primijeni. Nakon primjene lijeka PROCYSBI, uvucite 10 ml voćnog soka ili vode u drugu štrcaljku i isperite želučanu sondu pazeći pritom da na želučanoj sondi ne zaostanu nikakvi ostaci smjese pirea od jabuke / voćnog džema i granula.

Smjesa se mora primijeniti unutar 2 sata od pripreme i može se čuvati u hladnjaku od trenutka pripreme do primjene. Nikakvi ostaci smjese ne smiju se čuvati.

Sipanje u sok od naranče ili bilo koji kiseli voćni sok ili vodu

Kapsule za jutarnju ili večernju dozu moraju se otvoriti i sadržaj se mora usuti u približno 100 do 150 ml kiselog voćnog soka ili vode. Mogući načini primjene doze navedeni su u nastavku:

- Način 1/Štrcaljka: Lagano miješati 5 minuta, potom uvući smjesu granula cisteamina i kiselog voćnog soka ili vode u štrcaljku za doziranje.
- Način 2/Šalica: Lagano miješati u šalici 5 minuta ili lagano protresati 5 minuta u poklopljenoj šalici (npr. zatvorenoj čaši s nastavkom za djecu). Popiti smjesu granula cisteamina i kiselog voćnog soka ili vode.

Smjesa se mora primijeniti (popiti) unutar 30 minuta od pripreme i može se čuvati na hladnom od trenutka pripreme do primjene.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 6. rujna 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 26. srpnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

PROCYSBI 25 mg želučanootporne tvrde kapsule
cisteamin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 25 mg cisteamina (u obliku merkaptaminhidrogentartarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Želučanootporna tvrda kapsula

60 želučanootpornih tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Baciti 30 dana nakon otvaranja zaštitne folije.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Nakon otvaranja ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/13/861/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

PROCYSBI 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOCE****1. NAZIV LIJEKA**

PROCYSBI 25 mg želučanootporne tvrde kapsule
cisteamin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 25 mg cisteamina (u obliku merkaptaminhidrogentartarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Želučanootporna tvrda kapsula

60 želučanootpornih tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Baciti 30 dana nakon otvaranja zaštitne folije.

Datum otvaranja:

Datum bacanja:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Nakon otvaranja ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/861/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

PROCYSBI 75 mg želučanootporne tvrde kapsule
cisteamin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 75 mg cisteamina (u obliku merkaptaminhidrogentartarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Želučanootporna tvrda kapsula

250 želučanootpornih tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Baciti 30 dana nakon otvaranja zaštitne folije.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Nakon otvaranja ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/13/861/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

PROCYSBI 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOCE****1. NAZIV LIJEKA**

PROCYSBI 75 mg želučanootporne tvrde kapsule
cisteamin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 75 mg cisteamina (u obliku merkaptaminhidrogentartarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Želučanootporna tvrda kapsula

250 želučanootpornih tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Baciti 30 dana nakon otvaranja zaštitne folije.

Datum otvaranja:

Datum bacanja:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Nakon otvaranja ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/861/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

PROCYSBI 25 mg želučanootporne tvrde kapsule PROCYSBI 75 mg želučanootporne tvrde kapsule

cisteamin (merkaptaminhidrogentartarat)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je PROCYSBI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati PROCYSBI
3. Kako uzimati PROCYSBI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati PROCYSBI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je PROCYSBI i za što se koristi

PROCYSBI sadrži djelatnu tvar cisteamin (poznat i kao merkaptamin) i uzima se za liječenje nefropatske cistinoze kod djece i odraslih. Cistinoza je bolest koja zahvaća način na koji tijelo radi, s abnormalnim nakupljanjem aminokiseline cistina u različitim organima u tijelu kao što su bubrezi, oči, mišići, gušterača i mozak. Nakupljanje cistina uzrokuje oštećenje bubrega i izlučivanje povećane količine glukoze, proteina i elektrolita. Različiti organi su zahvaćeni u različitoj dobi.

PROCYSBI je lijek koji reagira s cistinom kako bi smanjio njegovu razinu unutar stanica. Liječenje cisteaminom mora se započeti odmah nakon potvrde dijagnoze kako bi se postigla najveća korist od liječenja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati PROCYSBI

Nemojte uzimati PROCYSBI

- Ako ste alergični na cisteamin (poznat i kao merkaptamin) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Ako ste alergični na penicilamin (to nije „penicilin“ nego lijek koji se koristi za liječenje Wilsonove bolesti).
- Ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete PROCYSBI.

- Kako oralni cisteamin ne sprječava odlaganje kristala cistina u oku, morate i dalje nastaviti uzimati cisteaminske kapi za oči kako Vam je propisao Vaš liječnik.
- Djeci mlađoj od 6 godina ne smiju se davati cijele kapsule cisteamina zbog rizika od gušenja (pogledajte dio 3. „Kako uzimati PROCYSBI – Način primjene“).

- Kod bolesnika liječenih visokim dozama cisteamina mogu se javiti ozbiljna oštećenja kože. Vaš liječnik će rutinski pratiti Vašu kožu i kosti te po potrebi smanjiti dozu ili prekinuti liječenje (pogledajte dio 4.).
- Kod bolesnika koji primaju cisteamin mogu se javiti želučani i crijevni vrijedovi te krvarenje (pogledajte dio 4.).
- Drugi probavni simptomi koji su povezani s cisteaminom uključuju mučninu, povraćanje, gubitak teka i bol u trbuhu. Ako se to pojavi, Vaš liječnik može prekinuti liječenje ili promijeniti Vašu dozu.
- Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakve neobične želučane simptome ili promjene želučanih simptoma.
- Uz cisteamin mogu se javiti simptomi poput napadaja, umora, pospanosti, depresije i moždanih poremećaja (encefalopatija). Ako se razviju takvi simptomi, obratite se svom liječniku koji će prilagoditi Vašu dozu.
- Uz uporabu cisteamina može doći do abnormalne funkcije jetre ili smanjenog broja bijelih krvnih stanica (leukopenija). Vaš liječnik će rutinski pratiti Vaše krvnu sliku i jetrenu funkciju.
- Vaš liječnik će Vas pratiti za benignu intrakranijalnu hipertenziju (ili pseudotumor cerebri) i/ili oticanje vidnog živca (edem papile) koji su povezani s liječenjem cisteaminom. Imat ćete redovite očne preglede kako bi ustanovili to stanje jer rano liječenje može spriječiti gubitak vida.

Drugi lijekovi i PROCYSBI

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Ako Vam liječnik propiše bikarbonate, nemojte ih uzimati istovremeno s lijekom PROCYSBI; uzmite bikarbonate najmanje jedan sat prije ili jedan sat poslije uzimanja lijeka.

PROCYSBI s hranom i pićem

Najmanje 1 sat prije i 1 sat poslije uzimanja lijeka PROCYSBI pokušajte izbjegavati obroke bogate mastima ili proteinima, kao i svaku hranu ili tekućinu koja može smanjiti kiselost u želucu, poput mlijeka ili jogurta. Ako to nije moguće, možete jesti male količine (oko 100 grama) hrane (najbolje ugljikohidrata, npr. kruha, tjestenine, voća) tijekom jednog sata prije i nakon uzimanja lijeka PROCYSBI.

Uzmite kapsulu s kiselim napitkom (kao što je sok od naranče ili bilo koji kiseli sok) ili vodom. Za djecu i bolesnike koji imaju poteškoća s gutanjem, pogledajte dio 3. „Kako uzimati PROCYSBI – Način primjene“.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne smijete uzimati ovaj lijek ako ste trudni, osobito tijekom prvog tromjesečja. Prije započinjanja liječenja morate napraviti test na trudnoću i on mora biti negativan, a tijekom liječenja morate koristiti odgovarajuću metodu kontracepcije. Ako planirate trudnoću ili zatrudnite, odmah potražite savjet svog liječnika o prekidu liječenja ovim lijekom jer nastavak može naškoditi nerođenom djetetu.

Nemojte uzimati ovaj lijek ako dojite (pogledajte dio 2. pod „Nemojte uzimati PROCYSBI“).

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek može uzrokovati omamljenost. Pri započinjanju liječenja ne smijete voziti, upravljati strojevima niti obavljati nikakve druge opasne aktivnosti sve dok ne znate kako lijek djeluje na Vas.

PROCYSBI sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati PROCYSBI

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza za Vas ili Vaše dijete ovisi o Vašoj dobi i težini ili dobi i težini Vašeg djeteta. Ciljna doza održavanja je 1,3 g/m²/dan.

Raspored uzimanja

Uzimajte ovaj lijek dva puta dnevno, svakih 12 sati. Kako bi Vam lijek najviše koristio, pokušajte dosljedno izbjegavati obroke i mliječne proizvode najmanje 1 sat prije i 1 sat nakon uzimanja lijeka PROCYSBI. Ako to nije moguće, možete jesti male količine (oko 100 grama) hrane (najbolje ugljikohidrata, npr. kruha, tjestenine, voća) tijekom jednog sata prije i nakon primjene lijeka PROCYSBI.

Važno je dosljedno uzimati PROCYSBI kroz dulje vrijeme.

Nemojte povećavati ili smanjivati količinu lijeka bez odobrenja svog liječnika.

Uobičajena ukupna doza ne smije premašivati 1,95 g/m²/dan.

Trajanje liječenja

Liječenje lijekom PROCYSBI mora se nastaviti cijeli život, kako Vas je uputio liječnik.

Način primjene

Ovaj lijek smijete uzimati samo kroz usta.

Kako bi lijek ispravno djelovao, morate provoditi sljedeće:

- Za bolesnike koji mogu progutati cijelu kapsulu:
Progutajte cijelu kapsulu s kiselim napitkom (kao što je sok od naranče ili bilo koji kiseli sok) ili vodom. Nemojte drobiti niti žvakati kapsule ili njihov sadržaj. Djeca mlađa od 6 godina možda neće moći progutati želučano otporne tvrde kapsule i mogu se ugušiti. Djeci mlađoj od 6 godina lijek PROCYSBI možete davati tako da otvorite kapsule i pospete sadržaj po hrani ili u tekućinu, prema uputama u nastavku.
- Za bolesnike koji ne mogu progutati cijelu kapsulu ili koji koriste sondu za hranjenje:
Posipanje po hrani
Otvorite želučano otporne tvrde kapsule i sadržaj (granule) pospite po približno 100 grama pirea od jabuka ili voćnog džema.
Pažljivo umiješajte granule u kašastu hranu, tako da se napravi smjesa granula i hrane. Pojedite svu smjesu. Nakon toga popijte približno 250 ml nekog kiselog pića (kao što je sok od naranče ili bilo koji kiseli sok) ili vode kako biste olakšali gutanje smjese.
Ako smjesu ne pojedete odmah, možete je čuvati u hladnjaku (2°C-8°C) nakon pripreme pa do uzimanja te je pojesti unutar 2 sata od pripreme. Smjesa preostala nakon 2 sata više se ne smije čuvati.

Primjena pomoću sonde za hranjenje

Otvorite želučano otporne tvrde kapsule i pospite sadržaj (granule) po približno 100 grama pirea od jabuka ili voćnog džema. Pažljivo umiješajte granule u kašastu hranu, tako da se napravi smjesa granula i hrane. Primijenite smjesu putem sonde za gastrostomu, nazogastrične sonde ili sonde za gastrojejunostomu pomoću štrcaljke s vrhom za kateter. Prije primjene lijeka PROCYSBI: otvorite vanjski nastavak želučane sonde i pričvrstite sondu za hranjenje. Isperite s 5 ml vode da se pročisti nastavak. Uvucite smjesu u štrcaljku. U sondu za izravno ili bolus hranjenje preporučuje se primijeniti najviše 60 ml volumena smjese pomoću štrcaljke s vrhom za kateter. Otvor štrcaljke sa smjesom lijeka PROCYSBI / pireom od jabuke / voćnim džemom stavite u otvor sonde za hranjenje i potpuno ispunite smjesom: za izbjegavanje problema sa začepljivanjem može pomoći nježno pritiskanje štrcaljke i držanje sonde za hranjenje u

vodoravnom položaju. Da bi se izbjeglo začepeljivanje, također se preporučuje primjenjivati viskoznu hranu poput pirea od jabuke ili voćnog džema brzinom od otprilike 10 ml svakih 10 sekundi dok se štrcaljka potpuno ne isprazni. Ponavljajte prethodno opisan korak dok se sva smjesa ne primijeni. Nakon primjene lijeka PROCYSBI, uvucite 10 ml voćnog soka ili vode u drugu štrcaljku i isperite želučanu sondu pazeći da na želučanoj sondi ne zaostanu nikakvi ostaci smjese lijeka PROCYSBI i hrane.

Ako smjesu ne primijenite odmah, možete je čuvati u hladnjaku (2°C-8°C) nakon pripreme pa do primjene te je primijeniti unutar 2 sata od pripreme. Smjesa preostala nakon 2 sata više se ne smije čuvati.

Posavjetujte se s liječnikom svog djeteta za cjelovite upute o pravilnoj primjeni lijeka kroz sondu za hranjenje i u slučaju da imate problema sa začepeljivanjem sonde.

Sipanje u sok od naranče ili bilo koji kiseli voćni sok ili vodu

Otvorite želučanootporne tvrde kapsule i uspite sadržaj (granule) u približno 100 do 150 ml kiselog voćnog soka (kao što je sok od naranče ili bilo koji drugi kiseli sok) ili vode. Lagano miješajte smjesu soka i lijeka PROCYSBI tijekom 5 minuta, bilo tako da je miješate u šalici ili protresete u čaši s poklopcem (npr. zatvorenoj čaši s za djecu), te je popijte.

Ako smjesu ne popijete odmah, možete je čuvati u hladnjaku (2°C-8°C) nakon pripreme do uzimanja te je popiti unutar 30 minuta od pripreme. Smjesa preostala nakon 30 minuta više se ne smije čuvati.

Primjena smjese u obliku napitka pomoću štrcaljke za usta

Uvucite smjesu u obliku napitka u štrcaljku za doziranje i dajte je izravno u usta.

Ako smjesu ne primijenite odmah, možete je čuvati u hladnjaku (2°C-8°C) nakon pripreme pa do primjene te je primijeniti unutar 30 minuta od pripreme. Smjesa preostala nakon 30 minuta više se ne smije čuvati.

Vaš liječnik može Vam, uz cisteamin, preporučiti ili propisati jedan ili više nadomjestaka kako bi se nadomjestili važni elektroliti koji se gube kroz bubrege. Važno je uzimati te dodatke točno kako su Vas uputili. Ako ste izostavili nekoliko doza nadomjestaka ili se razvije slabost ili omamljenost, nazovite svog liječnika za upute.

Potrebne su redovite pretrage krvi kako bi se izmjerila razina cistina u bijelim krvnim stanicama i/ili koncentracija cisteamina u krvi kako bi se lakše odredila točna doza lijeka PROCYSBI. Vaš liječnik će dogovoriti provođenje tih pretraga krvi. Te pretrage moraju se provesti 12,5 sati nakon večernje doze prethodnog dana i stoga 30 minuta nakon što se primijeni iduća jutarnja doza. Potrebne su i redovite pretrage krvi i mokraće kako bi se izmjerile razine važnih elektrolita u tijelu kako bi Vaš liječnik lakše prilagodio točnu dozu tih nadomjestaka.

Ako uzmete više lijeka PROCYSBI nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka PROCYSBI nego što ste trebali odmah se javite svom liječniku ili u bolnicu na odjel hitne medicine. Možete postati omamljeni.

Ako ste zaboravili uzeti PROCYSBI

Ako ste propustili dozu lijeka, morate ju uzeti što prije. Međutim, ako je to unutar četiri sata prije sljedeće doze, preskočite dozu koju ste propustili i vratite se na pravilni raspored uzimanja.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava – možda će Vam biti potrebno hitno medicinsko liječenje:

- Teška alergijska reakcija (javlja se manje često): Potražite hitnu liječničku pomoć ako imate bilo koji od ovih znakova alergijske reakcije: osip; teškoće disanja; otekline lica, usana, jezika ili grla.

Ako se pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava, odmah se javite svom liječniku. Obzirom da su neke od ovih nuspojava ozbiljne, pitajte svog liječnika da Vam objasni znakove koji upozoravaju na njih.

Česte nuspojave (mogu zahvatiti do 1 na 10 osoba):

- Kožni osip: Odmah se javite liječniku ako dobijete kožni osip. Može biti potrebno privremeno prekinuti uzimanje lijeka PROCYSBI dok osip ne nestane. Ako je osip težak, Vaš liječnik može prekinuti liječenje cisteaminom.
- Abnormalna jetrena funkcija u pretragama krvi. Vaš liječnik će Vas pratiti radi toga.

Manje česte nuspojave (mogu zahvatiti do 1 na 100 osoba):

- Oštećenja kože, kostiju i problemi sa zglobovima: Liječenje visokim dozama cisteamina može dovesti do razvoja oštećenja kože. To uključuje strije (koje izgledaju kao oznake rastezanja), ozljede kostiju (kao što su prijelomi), deformitete kostiju i probleme sa zglobovima. Pregledavajte svoju kožu tijekom uzimanja ovog lijeka. Obavijestite svog liječnika o svim promjenama. Vaš liječnik će Vas pratiti za te probleme.
- Nizak broj bijelih krvnih stanica (leukocita). Vaš liječnik će Vas pratiti radi toga.
- Simptomi središnjeg živčanog sustava (SŽS): Neki bolesnici koji uzimaju cisteamin su razvili napadaje, depresiju i postali suviše pospani (pretjerana pospanost). Obratite se svom liječniku ako imate te simptome.
- Problemi sa želucem i crijevima (gastrointestinalni problemi): Bolesnici koji uzimaju cisteamin su razvili vrijedove i krvarenje. Odmah javite svom liječniku ako osjetite bol u trbuhu ili povraćate krv.
- Uz uporabu cisteamina prijavljena je benigna intrakranijalna hipertenzija, poznata i kao pseudotumor cerebri. To je stanje u kojem je visok pritisak tekućine oko mozga. Odmah se javite svom liječniku ako razvijete bilo koji od sljedećih simptoma dok uzimate PROCYSBI: zujanje ili šum u uhu, omaglica, dvoslike, zamućeni vid, gubitak vida, bol iza oka ili bol pri očnim pokretima. Vaš liječnik će Vas nadzirati u očnim pregledima kako bi rano ustanovio i liječio taj problem. To će smanjiti šansu za gubitak vida.

Druge nuspojave koje su popisane u nastavku navedene su s procjenom učestalosti kojom se mogu javiti uz PROCYSBI.

Vrlo česte nuspojave (mogu zahvatiti više od 1 na 10 osoba):

- mučnina
- povraćanje
- gubitak apetita
- proljev
- vrućica
- pospanost

Česte nuspojave:

- glavobolja
- encefalopatija
- bol u trbuhu
- probavne tegobe (dispepsija)
- neugodan zadah i miris
- žgaravica
- umor

Manje česte nuspojave:

- bol u nogama
- skolioza (otklon dijela kralježnice u stranu)
- lomljivost kostiju
- promjena boje kose
- napadaji
- nervoza
- halucinacije
- učinak na bubrege koji se očituje oticanjem udova i dobivanjem na težini

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati PROCYSBI

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici na boci iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nemojte uzimati ovaj lijek ako je zaštitna folija zatvarača otvorena duže od 30 dana. Bacite otvorenu bocu i upotrijebite novu.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Nakon otvaranja ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**Što PROCYSBI sadrži**

- Djelatna tvar je cisteamin (u obliku merkaptaminhidrogentartarata).

PROCYSBI 25 mg želučanootporne tvrde kapsule

Jedna želučanootporna tvrda kapsula sadrži 25 mg cisteamina.

PROCYSBI 75 mg želučanootporne tvrde kapsule

Jedna želučanootporna tvrda kapsula sadrži 75 mg cisteamina.

- Drugi sastojci su:
 - U kapsulama: mikrokristalična celuloza, metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer (1:1), hipromeloza, talk, trietilcitrat, natrijev laurilsulfat (pogledajte dio „PROCYSBI sadrži natrij“).
 - U ovojnici kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171), indigo karmin (E132).
 - U tinti za označavanje: šelak, povidon (K-17), titanijev dioksid (E171).

Kako PROCYSBI izgleda i sadržaj pakiranja

- PROCYSBI 25 mg je u obliku plavih želučanootpornih tvrdih kapsula (veličine 15,9 x 5,8 mm). Svjetloplava kapica ima otisnut logotip tvrtke PRO bijelom tintom, a na svjetloplavom tijelu je bijelom tintom otisnuto „25 mg“. Bijela plastična boca sadrži 60 kapsula. Zatvarač je siguran za

djecu i zapečaćen je folijom. Svaka boca sadrži dva plastična cilindrična spremnika koja služe za dodatnu zaštitu od vlage i zraka.

- PROCYSBI 75 mg je u obliku plavih želučanootpornih tvrdih kapsula (veličine 21,7 x 7,6 mm). Tamnoplava kapica ima otisnut logotip tvrtke PRO bijelom tintom, a na svjetloplavom tijelu je bijelom tintom otisnuto „75 mg“. Bijela plastična boca sadrži 250 kapsula. Zatvarač je siguran za djecu i zapečaćen je folijom. Svaka boca sadrži tri plastična cilindrična spremnika koja služe za dodatnu zaštitu od vlage i zraka.
- Tijekom uporabe boce čuvajte sve cilindrične spremnike u boci. Nakon uporabe cilindrični se spremnici mogu baciti zajedno s bocom.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

ExCEEEd 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

ExCEEEd 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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

España

Chiesi España, S.A.U.
Tel: + 34 93 494 8000

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.