**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

PROCYSBI 25 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

PROCYSBI 75 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

PROCYSBI 25 mg твърда капсула

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

PROCYSBI 75 mg твърда капсула

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда стомашно-устойчива капсула

PROCYSBI 25 mg твърда капсула

Светлосини твърди капсули размер 3 с отпечатан с бяло мастило надпис „25 mg“ и светлосиньо капаче с отпечатано с бяло мастило лого „PRO“.

PROCYSBI 75 mg твърда капсула

Светлосини твърди капсули размер 0 с отпечатан с бяло мастило надпис „75 mg“ и тъмносиньо капаче с отпечатано с бяло мастило лого „PRO“.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

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

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

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

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

Дозировка

Концентрацията на цистин в левкоцитите може, например, да бъде измерена с редица различни методи като анализ на конкретни подвидове левкоцити (например анализ за гранулоцити) или анализ на смесени левкоцити, като целевите стойности при всеки анализ са различни. Медицинските специалисти трябва да направят справка със специфичните за анализа терапевтични цели, предоставени от отделните лаборатории, където се прави изследването, когато се вземат решения относно диагнозата и дозирането на PROCYSBI при пациенти с цистиноза. Например, терапевтичната цел е да се поддържа ниво на цистин в левкоцитите < 1 nmol хемицистин/mg протеин (при измерване с използване на анализа на смесени левкоцити), 30 минути след приема. При пациенти, придържащи се към постоянна доза PROCYSBI, и които не разполагат с лесен достъп до подходяща лаборатория за измерване на левкоцитните нива на цистин, целта на лечението е плазмената концентрация на цистеамин да се поддържа > 0,1 mg/l, 30 минути след приема.

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

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

Пациенти с цистиноза, приемащи цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване, могат да преминат на обща дневна доза PROCYSBI, равна на предишната им обща дневна доза цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване. Общата дневна доза трябва да се раздели на два приема и да се прилага на всеки 12 часа. Максималната препоръчителна доза цистеамин е 1,95 g/m2/ден. Не се препоръчва употребата на дози над 1,95 g/m2/ден (вж. точка 4.4).

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

*Новодиагностицирани възрастни пациенти*

Лечението на новодиагностицирани възрастни пациенти трябва да започне от 1/6 до 1/4 от целевата поддържаща доза PROCYSBI. Целевата поддържаща доза е 1,3 g/m2/ден, разделена на две отделни дози, приемани на 12 часа. Дозата трябва да се повишава, ако има достатъчна поносимост и нивото на цистин в левкоцитите остава > 1 nmol хемицистин/mg протеин (при измерване с използване на анализа на смесени левкоцити). Максималната препоръчителна доза цистеамин е 1,95 g/m2/ден. Не се препоръчва употребата на дози над 1,95 g/m2/ден (вж. точка 4.4).

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

*Новодиагностицирани педиатрични пациенти*

Целевата поддържаща доза от 1,3 g/m2/ден може да се изчисли приблизително по следната таблица, която взема предвид площта на телесната повърхност и телесното тегло.

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

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

Не се препоръчва употребата на дози над 1,95 g/m2/ден

*Специални популации*

*Пациенти с лоша поносимост*

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

*Пациенти на диализа или след трансплантация*

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

*Пациенти с бъбречна недостатъчност*

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

*Пациенти с чернодробна недостатъчност*

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

Начин на приложение

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

Не смачквайте и не дъвчете капсулите или съдържанието на капсулите.

*Пропуснати дози*

Ако се пропусне доза, тя трябва да се приеме, колкото е възможно по-скоро. Ако остават до четири часа преди следващата доза, прескочете пропуснатата доза и се върнете към редовната схема на прилагане. Не вземайте двойна доза.

*Приложение с храна*

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

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

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

*Поръсване върху храна*

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

*Прилагане чрез сонди за хранене*

Капсулите за сутрешната или за вечерната доза трябва да се отворят и съдържимото да се поръси върху приблизително 100 g ябълково пюре или желе от горски плодове. Внимателно разбъркайте съдържимото в меката храна до получаване на смес от цистеамин гранули и храна. Сместа трябва след това да се приложи през гастростомна тръба, назогастрална сонда или гастростомна-йеюностомна тръба. Сместа трябва да се приложи в рамките на 2 часа след приготвянето й, като в интервала от нейното приготвяне до момента на прилагане може да се съхранява в хладилник.

*Поръсване в портокалов сок или сок от кисели плодове или вода*

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

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

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

**4.3 Противопоказания**

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

**4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

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

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

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

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

Дерматологични

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

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

Стомашно-чревни

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

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

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

Централна нервна система (ЦНС)

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

Левкопения и абнормна чернодробна функция

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

Доброкачествена интракраниална хипертония

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

Важна информация относно някои от помощните вещества на PROCYSBI

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

**4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

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

Едновременно приложение със заместителна терапия с електролити и минерали

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

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

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

**4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Бременност

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

Ако се диагностицира или планира бременност, лечението трябва да се преосмисли внимателно и пациентът трябва да бъде осведомен за възможния тератогенен риск при цистеамин.

Кърмене

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

Фертилитет

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

**4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

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

**4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Обобщение на профила на безопасност

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

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

Табличен списък на нежеланите реакции

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

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

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

Описание на избрани нежелани реакции

*Опит с PROCYSBI в клинични проучвания*

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

*Постмаркетингов опит с лекарствената форма на цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване*

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

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

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Предозиране**

Предозирането на цистеамин може да причини прогресивна летаргия.

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

**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

**5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Други средства, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, ATC код: A16AA04.

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

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

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

Основното фаза 3 рандомизирано, кръстосано ФК и ФД проучване (което е и първото по рода си рандомизирано проучване с лекарствената форма на цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване) показва, че в стационарно състояние пациентите, приемащи PROCYSBI на всеки 12 часа (Q12H), имат сходно изчерпване на левкоцитните нива на цистин в сравнение с формата на цистеаминов битартарат с незабавно освобождаване, приемана на всеки 6 часа (Q6H). Рандомизирани са четиридесет и трима (43) пациенти; двадесет и седем (27) деца (на възраст от 6 до 12 години), петнадесет (15) юноши (на възраст от 12 до 21 години) и един (1) възрастен с цистиноза и с нормална бъбречна функция въз основа на изчислената скорост на гломерулна филтрация (*GFR*) (коригирана за телесната повърхност) > 30 ml/минута/1,73 m2. От тези четиридесет и трима (43) пациенти, с изключение на двама (2), брат и сестра, които се оттеглят в края на първия период на кръстосване, поради предварително планирана операция на единия (1) от тях, четиридесет и един (41) пациенти завършват протокола. Двама (2) пациенти са били изключени от анализа по протокол, тъй като по време на периода на лечение с лекарствената форма на цистеамин с незабавно освобождаване тяхното левкоцитно ниво на цистин е нараснало над 2 nmol хемицистин/mg протеин. Тридесет и девет (39) пациенти са включени в окончателния основен анализ за ефикасност по протокол.

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

\* измерено с използване на анализа на смесени левкоцити

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

**5.2 Фармакокинетични свойства**

Абсорбция

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

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

Разпределение

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

Биотрансформация

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

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

Елиминиране

Терминалният полуживот на цистеаминов битартарат е приблизително 4 часа.

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

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

Специални популации

Фармакокинетиката на цистеаминов битартарат не е проучена при специални популации.

**5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

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

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

Приложението на цистеамин при новородени плъхове предизвиква катаракти.

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

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

**6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

**6.1 Списък на помощните вещества**

Капсулно съдържимо

микрокристална целулоза

съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат (1:1)

хипромелоза

талк

триетилов цитрат

натриев лаурилсулфат

Състав на капсулата

желатин

титанов диоксид (E171)

индигокармин (E132)

Печатно мастило

шеллак

повидон K-17

титанов диоксид (E171)

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

24 месеца

Срок на годност по време на употреба: 30 дни.

**6.4 Специални условия на съхранение**

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

След отваряне да не се съхранява над 25°C.

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

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

PROCYSBI 25 mg твърда капсула

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

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

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

PROCYSBI 75 mg твърда капсула

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

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

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

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Италия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

PROCYSBI 25 mg твърда капсула

EU/1/13/861/001

PROCYSBI 75 mg твърда капсула

EU/1/13/861/002

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

Дата на първо разрешаване: 06 септември 2013 г.

Дата на последно подновяване: 26 Юли 2018 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**ПРИЛОЖЕНИЕ II**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Италия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

* **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

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

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

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

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

ПРУ трябва да предостави обучителен пакет за всички лекари, които се очаква да предписват PROCYSBI, преди пускането на пазара.

Целта на обучителния пакет е повишаване на осведомеността относно важните идентифицирани и възможни рискове, както и подходящ избор на пациенти, необходимостта от титриране на дозата и мониторинг на пациентите.

Обучителният пакет за лекаря трябва да съдържа контролния лист за безопасност, кратката характеристика на продукта и листовката.

В контролния лист за безопасност трябва да се обърне внимание на следното:

* Рискът от тератогенност и съответните препоръки за свеждане на риска до минимум:
  + - Жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани за рисковете от тератогенност;
    - Преди започване на лечението при жените с детероден потенциал е необходимо да бъде потвърден отрицателен тест за бременност;
    - Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани по време на курса на лечение да използват адекватен метод за контрацепция.
    - Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да предупредят лекуващия лекар, ако забременеят по време на лечението.
* Рискът от фиброзираща колонопатия и съответните препоръки за свеждане на риска до минимум:
  + - Пациентите трябва да бъдат информирани за потенциалния риск от фиброзираща колонопатия.
    - Пациентите трябва да бъдат предупредени за признаците и симптомите на фиброзираща колонопатия и съветвани да предупредят лекуващия лекар, ако развият такива.
* Ръководство за подходящо подбиране на пациентите и титриране на дозата.
* Необходимостта от проследяване на левкоцитните нива на цистин, пълна кръвна картина и чернодробната функция.
* Необходимостта от редовно проследяване на кожата и ако е необходимо, да се обмисли провеждането на рентгенологични изследвания на костите.
* Необходимостта от съветване на пациентите за:
  + - начина на приложение и времето на прием на лекарството
    - необходимостта да се свържат с лекуващия лекар, ако получат:
      * кожни проблеми или промени в кожата;
      * нарушаване на нормалния ритъм на изхождане;
      * летаргия, сомнолентност, депресия, припадъци;
      * всяко съмнение за възможна бременност.

ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителния материал, заедно с план за комуникация, с националния компетентен орган преди разпространяване на обучителния пакет.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**

**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

PROCYSBI 25 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

цистеамин

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

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда стомашно-устойчива капсула

60 капсули

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Да се изхвърли 30 дни след отваряне на запечатващото фолио.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

След отваряне да не се съхранява над 25°C.

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

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

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Италия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/861/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

PROCYSBI 25 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:

SN:

NN:

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

PROCYSBI 75 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

цистеамин

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

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда стомашно-устойчива капсула

250 капсули

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Да се изхвърли 30 дни след отваряне на запечатващото фолио.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

След отваряне да не се съхранява над 25°C.

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

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

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Италия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/861/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

PROCYSBI 25 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:

SN:

NN:

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

PROCYSBI 25 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

цистеамин

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

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда стомашно-устойчива капсула

60 капсули

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Да се изхвърли 30 дни след отваряне на запечатващото фолио.

Дата на отваряне:

Дата на изхвърляне:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

След отваряне да не се съхранява над 25°C.

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

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

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Италия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/861/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

PROCYSBI 25 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:

SN:

NN:

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

PROCYSBI 75 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

цистеамин

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

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда стомашно-устойчива капсула

250 капсули

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

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Да се изхвърли 30 дни след отваряне на запечатващото фолио.

Дата на отваряне:

Дата на изхвърляне:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

След отваряне да не се съхранява над 25°C.

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

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

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Италия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/861/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

PROCYSBI 25 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:

SN:

NN:

Б. ЛИСТОВКА

**Листовка: информация за потребителя**

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

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

Цистеамин (меркаптаминов битартарат) (Cysteamine (mercaptamine bitartrate))

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

– Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.

– Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

– Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.

– Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява PROCYSBI и за какво се използва

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PROCYSBI

3. Как да приемате PROCYSBI

4. Възможни нежелани реакции

5. Как да съхранявате PROCYSBI

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**1. Какво представлява PROCYSBI и за какво се използва**

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

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

**2. Какво трябва да знаете, преди да приемете PROCYSBI**

**Не приемайте PROCYSBI:**

* ако сте алергични към цистеамин (известен също като меркаптамин) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
* ако сте алергични към пеницилин;
* ако кърмите.

**Предупреждения и предпазни мерки**

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

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

**Други лекарства и PROCYSBI**

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

**PROCYSBI с храна и напитки**

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

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

**Бременност и кърмене**

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

Не трябва да използвате това лекарство, ако сте бременна, особено през първия триместър. Ако сте жена, планирате бременност или забременеете, незабавно потърсете съвет от Вашия лекар за спиране на лечението с това лекарство, тъй като продължаването на лечението може да бъде вредно за плода.

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

**Шофиране и работа с машини**

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

**PROCYSBI съдържа натрий**

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

**3. Как да приемате PROCYSBI**

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

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

**Схема на прилагане**

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

Важно е да приемате PROCYSBI по последователен във времето начин.

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

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

**Продължителност на лечението**

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

**Начин на приложение**

Трябва да приемате това лекарство само през устата.

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

– Поглъщайте цялата капсула с кисела напитка (като портокалов сок или друг кисел сок) или вода. Не смачквайте и не дъвчете капсулите или съдържанието на капсулите. Не давайте твърди стомашно-устойчиви капсули на деца на възраст под 6 години, тъй като е възможно да не могат да ги преглътнат и да се задавят. При пациенти, които не могат да поглъщат цялата капсула, твърдите стомашно-устойчиви капсули може да се отворят и съдържимото да се поръси върху храна (като ябълково пюре или желе от горски плодове) или да се смеси с кисела напитка (като портокалов сок или друг кисел сок) или вода. Консултирайте се с лекаря на детето си за пълни насоки.

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

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

**Ако сте приели повече от необходимата доза PROCYSBI**

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

**Ако сте пропуснали да приемете PROCYSBI**

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

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

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

**4. Възможни нежелани реакции**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* диария
* повишена телесна температура
* сънливост

**Чести нежелани реакции:**

* неприятен дъх или миризма на тялото
* стомашни киселини
* умора

**Нечести нежелани реакции:**

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

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате PROCYSBI**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

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

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

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

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа PROCYSBI**

* Активното вещество е цистеамин (под формата на меркаптаминов битартарат). Всяка твърда стомашно-устойчива капсула съдържа 25 mg или 75 mg цистеамин.
* Другите съставки са:
  + В капсулите: микрокристална целулоза, съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат (1:1), хипромелоза, талк, триетилов цитрат, натриев лаурилсулфат.
  + В състава на капсулата: желатин, титанов диоксид (E171), индигокармин (E132).
  + В печатното мастило: шеллак, повидон (К-17), титанов диоксид (E171).

**Как изглежда PROCYSBI и какво съдържа опаковката**

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

**Притежател на разрешението за употреба и**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Италия

**производител**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Италия

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Chiesi sa/nv  Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00 | **Lietuva**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 |
| **България**  Chiesi Bulgaria EOOD  Teл.: + 359 29201205 | **Luxembourg/Luxemburg**  Chiesi sa/nv  Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00 |
| **Česká republika**  Chiesi CZ s.r.o.  Tel: + 420 261221745 | **Magyarország**  Chiesi Hungary Kft.  Tel.: + 36-1-429 1060 |
| **Danmark**  Chiesi Pharma AB  Tlf: + 46 8 753 35 20 | **Malta**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 |
| **Deutschland**  Chiesi GmbH  Tel: + 49 40 89724-0 | **Nederland**  Chiesi Pharmaceuticals B.V.  Tel: + 31 88 501 64 00 |
| **Eesti**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | **Norge**  Chiesi Pharma AB  Tlf: + 46 8 753 35 20 |
| **Ελλάδα**  Chiesi Hellas AEBE  Τηλ: + 30 210 6179763 | **Österreich**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 |
| **España**  Chiesi España, S.A.U.  Tel: + 34 93 494 8000 | | **Polska**  Chiesi Poland Sp. z.o.o.  Tel.: + 48 22 620 1421 |
| **France**  Chiesi S.A.S.  Tél: + 33 1 47688899 | | **Portugal**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 |
| **Hrvatska**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | | **România**  Chiesi Romania S.R.L.  Tel: + 40 212023642 |
| **Ireland**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | | **Slovenija**  Chiesi Slovenija d.o.o.  Tel: + 386-1-43 00 901 |
| **Ísland**  Chiesi Pharma AB  Sími: +46 8 753 35 20 | | **Slovenská republika**  Chiesi Slovakia s.r.o.  Tel: + 421 259300060 |
| **Italia**  Chiesi Italia S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | | **Suomi/Finland**  Chiesi Pharma AB  Puh/Tel: +46 8 753 35 20 |
| **Κύπρος**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Τηλ: + 39 0521 2791 | | **Sverige**  Chiesi Pharma AB  Tel: +46 8 753 35 20 |
| **Latvija**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | | **United Kingdom**  Chiesi Ltd  Tel: + 44 (0)161 488 5555 |

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

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