

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PROCYSBI 25 mg capsule gastrorezistente
PROCYSBI 75 mg capsule gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

PROCYSBI 25 mg capsulă gastrorezistentă

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține cisteamină 25 mg (sub formă de mercaptamină bitartrat).

PROCYSBI 75 mg capsulă gastrorezistentă

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține cisteamină 75 mg (sub formă de mercaptamină bitartrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă gastrorezistentă.

PROCYSBI 25 mg capsulă gastrorezistentă

Capsule de mărimea 3 (15,9 x 5,8 mm), de culoare albastru deschis, inscripționate cu „25 mg” cu cerneală albă și cu un capac albastru deschis inscripționat cu sigla „PRO” cu cerneală albă.

PROCYSBI 75 mg capsulă gastrorezistentă

Capsule de mărimea 0 (21,7 x 7,6 mm), de culoare albastru deschis, inscripționate cu „75 mg” cu cerneală albă și cu un capac albastru închis inscripționat cu sigla „PRO” cu cerneală albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

PROCYSBI este indicat pentru tratamentul cistinozei nefropatice confirmate. Cisteamina reduce acumularea de cistină în unele celule (de exemplu leucocite, celule musculare și hepatice) la pacienții cu cistinoză nefropatică și întârzie dezvoltarea insuficienței renale, în cazul în care tratamentul este inițiat în primele faze ale bolii.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu PROCYSBI trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul cistinozei.

Tratamentul cu cisteamină trebuie inițiat imediat după confirmarea diagnosticului (adică creștere a cistinei leucocitare) pentru a obține un beneficiu terapeutic maxim.

Doze

Concentrația de cistină leucocitară poate fi măsurată, de exemplu, printr-un număr de tehnici diferite, cum sunt subseturile leucocitare (de ex. analiza granulocitelor) sau analiza leucocitară mixtă, fiecare analiză având valori țintă diferite. Profesiuniștii din domeniul sănătății trebuie să se raporteze la obiectivele terapeutice specifice analizei furnizate de laboratoarele de testare individuale atunci când iau decizii privind diagnosticul și dozele de PROCYSBI la pacienții cu cistinoză. De exemplu,

obiectivul terapeutic este reprezentat de menținerea unei concentrații a cistinei leucocitare < 1 nmol hemicistină/mg de proteină (măsurată prin analiza leucocitară mixtă), la 30 de minute după administrare. Pentru pacienții care urmează un tratament cu o doză stabilă de PROCYSBI și pentru cei care nu au acces ușor la o unitate adecvată pentru a li se măsura concentrația cistinei leucocitare, obiectivul tratamentului trebuie să fie reprezentat de menținerea concentrației plasmatice de cisteamină > 0,1 mg/l, la 30 de minute după administrare.

Intervale de timp pentru măsurare: PROCYSBI trebuie administrat o dată la 12 ore. Determinarea cistinei leucocitare și/sau a cisteaminei plasmatice trebuie obținută la 12,5 ore după administrarea dozei de seară în ziua anterioară și, prin urmare, la 30 de minute după administrarea dozei din dimineața următoare.

Trecerea pacienților de la capsule de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată

Pacienții cu cistinoză care utilizează cisteamină bitartrat cu eliberare imediată pot fi trecuți la o doză zilnică totală de PROCYSBI egală cu doza zilnică totală anterioară de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată. Doza totală zilnică trebuie divizată în două și administrată o dată la 12 ore. Doza maximă recomandată de cisteamină este de 1,95 g/m²/zi. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m²/zi (vezi pct. 4.4).

Pacienților care sunt trecuți de la cisteamină bitartrat cu eliberare imediată la PROCYSBI trebuie să li se măsoare concentrațiile de cistină leucocitară la 2 săptămâni, iar apoi la fiecare 3 luni, pentru evaluarea dozei optime, astfel cum a fost descris mai sus.

Pacienți adulți diagnosticați recent

Pacienții adulți diagnosticați recent trebuie să înceapă cu administrarea cu 1/6 până la 1/4 din doza de întreținere țintă pentru PROCYSBI. Doza de întreținere țintă este de 1,3 g/m²/zi, împărțită în două doze administrate la fiecare 12 ore (vezi tabelul 1 de mai jos). Doza trebuie crescută dacă există un grad adecvat de toleranță și dacă concentrația de cistină leucocitară rămâne > 1 nmol de hemicistină/mg de proteină (măsurată prin analiza leucocitară mixtă). Doza maximă recomandată de cisteamină este de 1,95 g/m²/zi. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m²/zi (vezi pct. 4.4).

Valorile țintă menționate în RCP sunt obținute prin analiza leucocitară mixtă. Trebuie reținut faptul că obiectivele terapeutice pentru depleția de cistină sunt specifice analizei și analize diferite au obiective terapeutice specifice. Prin urmare, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să se raporteze la obiectivele terapeutice specifice analizei furnizate de laboratoarele de testare individuale.

Copii și adolescenți diagnosticați recent

Doza de întreținere țintă de 1,3 g/m²/zi poate fi aproximată în conformitate cu tabelul următor care ține cont de suprafață și de greutate.

Tabelul 1: Doza recomandată

Greutate în kilograme	Doza recomandată în mg La fiecare 12 ore*
0-5	200
5-10	300
11-15	400
16-20	500
21-25	600
26-30	700
31-40	800
41-50	900
> 50	1 000

*Pot fi necesare doze mai crescute pentru atingerea concentrației țintă de cistină leucocitară. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m²/zi.

Doze omise

Dacă o doză este omisă, aceasta trebuie să fie administrată cât mai curând posibil. Dacă pacientul își amintește de omiterea dozei cu mai puțin de patru ore înainte de următoarea doză, trebuie să se renunțe la doza omisă și să se revină la schema obișnuită de tratament. Nu trebuie să se dubleze doza.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu tolerabilitate scăzută

Pacienții cu tolerabilitate mai scăzută au totuși beneficii semnificative în cazul în care concentrațiile cistinei leucocitare sunt sub 2 nmol hemicistină/mg proteină (măsurată prin analiza leucocitară mixtă). Doza de cisteamină poate fi crescută până la un maximum de 1,95 g/m²/zi pentru a se atinge această valoare. Doza de 1,95 g/m²/zi de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată a fost asociată cu o creștere a ratei de întrerupere a tratamentului din cauza intoleranței și cu o incidență crescută a reacțiilor adverse. În cazul în care cisteamina este greu tolerată inițial din cauza simptomelor de la nivelul tractului gastrointestinal sau a erupțiilor cutanate tranzitorii, tratamentul trebuie întrerupt temporar, iar apoi reluat la o doză mai mică, urmată de creșterea progresivă până valoarea dozei adecvate (vezi pct. 4.4).

Pacienți care efectuează ședințe de dializă sau post-transplant

Ocazional, s-a observat că unele forme de cisteamină sunt mai puțin tolerate (adică provoacă mai multe reacții adverse) la pacienții care efectuează ședințe de dializă. La acești pacienți se recomandă monitorizarea strictă a concentrațiilor de cistină leucocitară.

Pacienți cu insuficiență renală

În general, ajustarea dozelor nu este necesară, dar concentrațiile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.

Pacienți cu insuficiență hepatică

În general, ajustarea dozelor nu este necesară, dar concentrațiile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.

Mod de administrare

Administrare orală.

Acest medicament poate fi administrat prin înghițirea capsulelor intacte, precum și prin presărarea conținutului capsulelor (granule cu înveliș de protecție gastro-rezistent) pe alimente sau prin administrarea prin sondă gastrică.

Capsulele sau conținutul acestora nu trebuie zdrobite sau mestecate.

Administrarea cu alimente

Cisteamina bitartrat poate fi administrată cu suc de fructe acid sau cu apă.

Cisteamina bitartrat nu trebuie administrată cu alimente bogate în lipide sau proteine sau cu alimente înghețate, cum este înghețata. Pacienții trebuie să încerce să evite în mod constant mesele și produsele lactate timp de cel puțin 1 oră înainte și 1 oră după administrarea PROCYSBI. Dacă repausul alimentar în această perioadă nu este posibil, se consideră acceptabil să se consume doar o cantitate mică (~ 100 de grame) de alimente (preferabil carbohidrați) în timpul orei dinainte sau de după administrarea PROCYSBI. Este important ca PROCYSBI să fie administrat în raport cu consumul de alimente într-un mod constant și reproductibil în timp (vezi pct. 5.2).

La copiii cu vârsta de aproximativ 6 ani sau mai mici la care există riscul de aspirație, capsulele trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat pe alimente sau în lichidele enumerate la pct. 6.6.

Pentru instrucțiuni privind medicamentul înainte de administrare, vezi pct. 6.6

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la orice formă de cisteamină (mercaptamină) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate la penicilamină.
- Alăptare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m²/zi (vezi pct. 4.2).

Nu s-a dovedit că administrarea orală de cisteamină previne depunerile oculare de cristale de cistină; de aceea, dacă se utilizează o soluție oftalmică de cisteamină în acest scop, utilizarea acesteia trebuie continuată.

Dacă se confirmă sau se planifică o sarcină, tratamentul trebuie reexaminat cu atenție, iar pacienta trebuie avertizată despre posibilul risc teratogen al cisteaminei (vezi pct. 4.6).

Capsulele întregi de PROCYSBI nu trebuie administrate la copii cu vârste de aproximativ 6 ani sau mai mici, din cauza riscului de aspirație (vezi pct. 4.2).

Reacții dermatologice

Au fost raportate leziuni cutanate severe la pacienții tratați cu doze mari de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată sau alte săruri de cisteamină, care au răspuns la reducerea dozei de cisteamină. Medicii trebuie să monitorizeze regulat pielea și oasele pacienților cărora li se administrează cisteamină.

Dacă apar anomalii cutanate sau osoase, doza de cisteamină trebuie redusă sau administrarea trebuie oprită. Tratamentul poate fi reluat cu o doză mai mică sub supraveghere atentă, iar apoi doza se crește încet până la doza terapeutică adecvată (vezi pct. 4.2). În cazul în care apare o erupție cutanată severă, cum este eritem polimorf bulos sau necroliză epidermică toxică, cisteamina nu trebuie readministrată (vezi pct. 4.8).

Reacții gastrointestinale

Au fost raportate ulcer și sângerare gastrointestinală la pacienții cărora li s-a administrat cisteamină bitartrat cu eliberare imediată. Medicii trebuie să fie atenți în permanență la apariția semnelor de ulcer și sângerare și trebuie să informeze pacienții și/sau persoanele care îi supraveghează cu privire la semnele și simptomele de toxicitate gastrointestinală gravă și cu privire la pașii care trebuie urmați în cazul în care acestea apar.

Simptome ale tractului gastrointestinal, inclusiv greață, vărsături, anorexie și durere abdominală, au fost asociate cu cisteamina.

Stricturi ileo-cecale și ale intestinului gros (colonopatie fibrozantă) au fost descrise pentru prima dată la pacienții cu fibroză chistică cărora li s-au administrat doze mari de enzime pancreatice sub formă de comprimate cu un strat enteric de copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1), unul dintre excipienții din PROCYSBI. Ca măsură de precauție, simptomele abdominale neobișnuite sau modificările simptomelor abdominale trebuie evaluate din punct de vedere medical pentru a exclude posibilitatea de colonopatie fibrozantă.

Reacții la nivelul sistemului nervos central (SNC)

Simptome ale SNC, cum sunt convulsii, letargie, somnolență, depresie și encefalopatie, au fost asociate cu cisteamina. Dacă apar simptome ale SNC, pacientul trebuie evaluat cu atenție, iar doza

trebuie ajustată după caz. Pacienții nu trebuie să se angajeze în activități potențial periculoase până când efectele cisteaminei asupra performanțelor mentale nu sunt cunoscute (vezi pct. 4.7).

Leucopenie și funcție hepatică anormală

Ocazional, cisteamina a fost asociată cu leucopenie reversibilă și cu funcție hepatică anormală. Prin urmare, trebuie monitorizate hemoleucograma și funcția hepatică.

Hipertensiune intracraniană benignă

Au fost raportate hipertensiune intracraniană benignă (sau *pseudotumor cerebri*) și/sau papiloedem asociate tratamentului cu cisteamină bitartrat care s-au remis la adăugarea tratamentului cu diuretice (experiență acumulată ulterior punerii pe piață cu cisteamina bitartrat cu eliberare imediată). Medicii trebuie să instruiască pacienții să raporteze oricare dintre următoarele simptome: cefalee, tinitus, amețeli, greață, diplopie, vedere încețoșată, pierderea vederii, durere în spatele ochiului sau durere la mișcarea ochilor. Este necesară o examinare oftalmologică periodică pentru identificarea în fazele inițiale a acestei afecțiuni și trebuie asigurat tratamentul potrivit atunci când aceasta apare, pentru a preveni pierderea vederii.

PROCYSBI conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu poate fi exclus faptul că cisteamina este un inductor relevant din punct de vedere clinic al enzimelor CYP, un inhibitor al P-gp și al BCRP la nivel intestinal și un inhibitor al transportorilor de captare hepatică (OATP1B1, OATP1B3 și OCT1).

Administrarea concomitentă cu suplimente pe bază de electroliți și minerale

Cisteamina poate fi administrată împreună cu suplimente pe bază de electroliți (cu excepția bicarbonatului) și minerale necesare în tratamentul sindromului Fanconi, dar și cu vitamina D și cu hormon tiroidian. Bicarbonatul trebuie administrat cu cel puțin o oră înainte sau la o oră după PROCYSBI pentru a evita potențiala eliberare timpurie a cisteaminei.

Indometacina și cisteamina au fost utilizate concomitent la unii pacienți. La pacienții cu transplanturi renale, cisteamina s-a utilizat concomitent cu tratamente antirejet.

Administrarea concomitentă a inhibitorului pompei de protoni omeprazol și a PROCYSBI *in vivo* nu a indicat efecte asupra expunerii la cisteamină bitartrat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate cu privire la riscul de teratogenitate și sfătuite să utilizeze o metodă contraceptivă adecvată în timpul tratamentului. Trebuie confirmat rezultatul negativ la testul de sarcină înainte de începerea tratamentului.

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea cisteaminei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv teratogenitate (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Efectul cistinozei netratate asupra sarcinii este, de asemenea,

necunoscut. În consecință, cisteamina bitartrat nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, în special în timpul primului trimestru, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar (vezi pct. 4.4).

Dacă se confirmă sau se planifică o sarcină, tratamentul trebuie reexaminat cu atenție.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă cisteamina este excretată în laptele matern la om. Cu toate acestea, pe baza rezultatelor obținute în studiile la animale la femele care alăptează și la nou-născuți (vezi pct. 5.3), alăptarea este contraindicată la femeile cărora li se administrează PROCYSBI (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Au fost observate efecte asupra fertilității în studiile la animale (vezi pct. 5.3). Azoospermia a fost raportată la pacienți bărbați cu cistinoză.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Cisteamina are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Cisteamina poate provoca somnolență. La începutul tratamentului, pacienții trebuie să evite activitățile potențial periculoase până când efectele medicamentului asupra fiecărui individ devin cunoscute.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pentru formularea cu eliberare imediată a cisteaminei bitartrat, se poate aștepta ca aproximativ 35% dintre pacienți să prezinte reacții adverse. Acestea implică în principal sistemul gastrointestinal și sistemul nervos central. Dacă aceste reacții apar la începutul tratamentului cu cisteamină, întreruperea temporară a tratamentului urmată de reintroducerea progresivă pot fi eficiente în ameliorarea toleranței la medicament.

În studiile clinice la voluntari sănătoși, cele mai frecvente reacții adverse au fost simptomele gastrointestinale foarte frecvente (16%) și au apărut inițial ca episoade singulare care au avut o severitate ușoară sau moderată. Profilul reacțiilor adverse pentru subiecții sănătoși a fost similar cu profilul reacțiilor adverse la pacienți din punct de vedere al tulburărilor gastrointestinale (diaree și durere abdominală).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacții adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența: reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	<i>Mai puțin frecvente:</i> Leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	<i>Mai puțin frecvente:</i> Reacție anafilactică
Tulburări metabolice și de nutriție	<i>Foarte frecvente:</i> Anorexie
Tulburări psihice	<i>Mai puțin frecvente:</i> Nervozitate, halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	<i>Frecvente:</i> Cefalee, encefalopatie
	<i>Mai puțin frecvente:</i> Somnolență, convulsii

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența: reacție adversă
Tulburări gastro-intestinale	<i>Foarte frecvente:</i> Vărsături, greață, diaree
	<i>Frecvente:</i> Durere abdominală, halitoză, dispepsie, gastroenterită
	<i>Mai puțin frecvente:</i> Ulcer gastrointestinal
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Frecvente:</i> Modificare a mirosului pielii, erupție cutanată tranzitorie
	<i>Mai puțin frecvente:</i> Modificări ale culorii părului, striuri cutanate, fragilitate cutanată (pseudotumori moluscoide la nivelul coatelor)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<i>Mai puțin frecvente:</i> Hiperextensie articulară, durere la nivelul membrului inferior, <i>genu valgum</i> , osteopenie, fractură prin compresie, scolioză.
Tulburări renale și ale căilor urinare	<i>Mai puțin frecvente:</i> Sindrom nefrotic
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Foarte frecvente:</i> Letargie, pirexie
	<i>Frecvente:</i> Astenie
Investigații diagnostice	<i>Frecvente:</i> Valori anormale ale testelor funcției hepatice

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Experiența din studiile clinice cu PROCYSBI

În studiile clinice care au comparat PROCYSBI cu cisteamina bitartrat cu eliberare imediată, o treime dintre pacienți au prezentat tulburări gastrointestinale foarte frecvente (greață, vărsături, durere abdominală). De asemenea, au fost observate tulburări frecvente ale sistemului nervos (cefalee, somnolență și letargie) și tulburări generale frecvente (astenie).

Experiența ulterioară punerii pe piață cu cisteamina bitartrat cu eliberare imediată

În cursul tratamentului cu cisteamina bitartrat cu eliberare imediată au fost raportate hipertensiune intracraniană benignă (sau *pseudotumor cerebri*) asociată cu papiloedem; leziuni cutanate, pseudotumori moluscoide, striuri cutanate, fragilitate cutanată; hiperextensie articulară, durere la nivelul membrului inferior, *genu valgum*, osteopenie, fractură prin compresie și scolioză (vezi pct. 4.4).

S-au raportat două cazuri de sindrom nefrotic în primele 6 luni de la începutul tratamentului, cu recuperare progresivă după întreruperea tratamentului. Examenul histologic a evidențiat glomerulonefrită membranoasă de alotransplant renal într-unul din cazuri și nefrită interstițială de hipersensibilitate în celălalt caz.

S-au raportat câteva cazuri de pseudosindrom Ehlers-Danlos la nivelul coatelor, la copii tratați cronic cu doze mari din diferite medicamente pe bază de cisteamină (clorhidrat de cisteamină sau cistamină sau cisteamină bitartrat), acestea depășind în general doza maximă de 1,95 g/m²/zi. În câteva cazuri, aceste leziuni cutanate au fost asociate cu striuri cutanate și leziuni osoase evidențiate inițial cu ocazia unei examinări radiologice. Tulburările osoase raportate au fost *genu valgum*, dureri ale membrului inferior, hiperextensie articulară, osteopenie, fracturi prin compresie și scolioză. În cele câteva cazuri în care s-a efectuat examinarea histopatologică a pielii, rezultatele au sugerat angioendoteliomatoză. Un pacient a decedat ulterior din cauza ischemiei cerebrale acute asociate cu vasculopatie gravă. La unii pacienți, leziunile cutanate de la nivelul coatelor au regresat după reducerea dozei de cisteamină cu eliberare imediată (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu cisteamină poate produce letargie progresivă.

În caz de supradozaj, se impun măsuri specifice de susținere a sistemelor respirator și cardiovascular. Nu se cunoaște niciun antidot specific. Nu se cunoaște dacă cisteamina poate fi eliminată prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte produse pentru tractul digestiv și metabolism, aminoacizi și derivați, codul ATC: A16AA04.

Cisteamina este cel mai simplu aminotiol stabil și un produs de degradare al aminoacidului numit cisteină. Cisteamina participă în lizozomi la o reacție de substituție a tiol-disulfurii, transformând cistina în cisteină și disulfură mixtă de cisteină-cisteamină, ambele putând părăsi lizozomul la pacienții cu cistinoză.

Persoanele sănătoase și persoanele heterozigote pentru cistinoză prezintă, de obicei, concentrații de cistină leucocitară $< 0,2$ și, respectiv, sub 1 nmol de hemicistină/mg de proteină, măsurată prin analiza leucocitară mixtă. Persoanele cu cistinoză prezintă creșteri ale concentrațiilor de cistină leucocitară de peste 2 nmol de hemicistină/mg de proteină.

La acești pacienți se monitorizează cistina leucocitară pentru a se determina caracterul corespunzător al dozei, concentrațiile fiind măsurate la 30 de minute după administrare în timpul tratamentului cu PROCYSBI.

Un studiu pivot farmacocinetic și farmacodinamic, încrucișat, randomizat, de fază 3 (care a fost, de asemenea, primul astfel de studiu randomizat cu cisteamină bitartrat cu eliberare imediată) a demonstrat că, la starea de echilibru, pacienții cărora li se administra PROCYSBI la fiecare 12 ore (Q12H) au menținut o depleție a concentrațiilor de cistină leucocitară comparabilă cu cea a cisteaminei bitartrat cu eliberare imediată administrată la fiecare 6 ore (Q6H). Au fost randomizați 43 de pacienți; randomizarea a inclus 27 de copii (cu vârste cuprinse între 6 și 12 ani), 15 adolescenți (cu vârste cuprinse între 12 și 21 de ani) și un (1) adult cu cistinoză și cu funcția renală nativă bazată pe estimarea ratei de filtrare glomerulară (RFG) (corectată pentru suprafața corporală) > 30 ml/minut/1,73 m². Din acești 43 de pacienți, doi (2) frați au întrerupt tratamentul la sfârșitul primei perioade a studiului din cauza unei intervenții chirurgicale planificate anterior la unul dintre ei; 41 de pacienți au parcurs protocolul până la final. Doi (2) pacienți au fost excluși din analiza pe protocol deoarece, la aceștia, concentrația cistinei leucocitare a crescut cu mai mult de 2 nmol hemicistină/mg proteină în cursul perioadei de tratament cu cisteamină cu eliberare imediată. 39 de pacienți au fost incluși în analiza finală a eficacității primare pe protocol.

Tabelul 3: Compararea concentrațiilor cistinei leucocitare după administrarea de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată și PROCYSBI

Populația pe protocol (PP) (N=39)		
	Cisteamină bitartrat cu eliberare imediată	PROCYSBI
Concentrația cistinei leucocitare (Media LS ± SE) în nmol hemicistină/mg proteină*	0,44 ± 0,05	0,51 ± 0,05
Efectul tratamentului (Media LS ± SE; Î 95,8%; valoare p)	0,08 ± 0,03; 0,01 până la 0,15; <0,0001	
Grupul tuturor pacienților care au putut fi evaluați (ITT) (N=41)		
	Cisteamină bitartrat cu eliberare imediată	PROCYSBI
Concentrața cistinei leucocitare (Media LS ± SE) în nmol hemicistină/mg proteină*	0,74 ± 0,14	0,53 ± 0,14
Efectul tratamentului (Media LS ± SE; Î 95,8%; valoare p)	-0,21 ± 0,14; -0,48 până la 0,06; <0,001	

*Măsurată prin analiza leucocitară mixtă

40 din 41 dintre pacienții care au ajuns la finalul studiului pivot de fază 3 au fost incluși într-un studiu prospectiv cu PROCYSBI care a rămas deschis atât timp cât PROCYSBI nu a putut fi prescris de către medicul curant al acestora. În studiul respectiv, cistina leucocitară măsurată prin analiza leucocitară mixtă s-a situat în medie sub valoarea optimă de control la < 1 nmol hemicistină/mg proteină. Rata estimată a filtrării glomerulare (eRFG) nu s-a modificat în timp la populația studiului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea relativă în comparație cu cisteamina cu eliberare imediată este de aproximativ 125%.

Consumul de alimente reduce absorbția PROCYSBI cu 30 de minute înainte de administrare (scăderea expunerii cu aproximativ 35%) și la 30 de minute după administrare (scăderea expunerii cu aproximativ 16 sau 45% pentru capsulele intacte și, respectiv, deschise). Consumul de alimente la două ore după administrare nu a influențat absorbția PROCYSBI.

Distribuție

Legarea cisteaminei de proteinele plasmatice *in vitro*, în principal de albumină, este de aproximativ 54% și este independentă de concentrația plasmatică a medicamentului în intervalul terapeutic.

Metabolizare

S-a demonstrat că eliminarea cisteaminei nemodificate în urină variază între 0,3% și 1,7% din doza zilnică totală, la patru pacienți; cea mai mare parte a cisteaminei este eliminată sub formă de sulfat.

Datele *in vitro* sugerează că este probabil ca cisteamina bitartrat să fie metabolizată de mai multe enzime CYP, inclusiv de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP2E1. CYP2A6 și CYP3A4 nu au fost implicate în metabolismul cisteaminei bitartrat în condiții experimentale.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal al cisteaminei bitartrat este de aproximativ 4 ore.

Cisteamina bitartrat nu este un inhibitor al izoenzimelor CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 și CYP3A4 *in vitro*.

In vitro: Cisteamina bitartrat este un substrat al P-gp și OCT2, însă nu este substrat pentru BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 și OCT1. Cisteamina bitartrat nu este un inhibitor al OAT1, OAT3 și OCT2.

Grupe speciale de pacienți

Farmacocinetica cisteaminei bitartrat nu a fost studiată la grupe speciale de pacienți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de genotoxicitate publicate pentru cisteamină, a fost raportată inducerea de aberații cromozomiale în linii celulare eucariotice în cultură. Studiile specifice cu cisteamină nu au evidențiat efecte mutagene în testul Ames sau efecte clastogene în testul micronucleului la șoarece. A fost realizat un studiu cu teste de evaluare a mutațiilor bacteriene inverse (testul „Ames”) cu cisteamina bitartrat utilizată pentru PROCYSBI, iar cisteamina bitartrat nu a prezentat niciun efect mutagen în acest test.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere au evidențiat efecte embriotoxice și fetotoxice (resorbție și avort post-implantare) la șobolani, la o valoare a dozei de 100 mg/kg/zi, și la iepuri cărora li s-a administrat cisteamină 50 mg/kg/zi. Efectele teratogene au fost descrise la șobolani, atunci când cisteamina a fost administrată în timpul perioadei de organogeneză la o doză de 100 mg/kg/zi.

Această doză este echivalentă cu doza de 0,6 g/m²/zi la șobolan, care este puțin mai mică decât doza clinică de întreținere recomandată pentru cisteamină, adică 1,3 g/m²/zi. S-a observat reducerea fertilității la șobolani, la doza de 375 mg/kg/zi, doză la care creșterea ponderală a fost întârziată. La această doză, creșterea ponderală și supraviețuirea puilor în perioada alăptării au fost, de asemenea, reduse. Dozele mari de cisteamină reduc capacitatea femelelor de a-și alăpta puii. Dozele unice de medicament inhibă secreția de prolactină la animale.

Administrarea de cisteamină la șobolanii nou-născuți a provocat cataractă.

Dozele mari de cisteamină administrate pe cale orală sau parenterală produc ulcere duodenale la șobolani și la șoareci, dar nu și la maimuțe. Administrarea experimentală a acestui medicament produce o diminuare accentuată a somatostatinei la mai multe specii animale. Consecințele acestor fenomene în condițiile utilizării clinice a medicamentului nu sunt cunoscute.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu capsule gastrorezistente de cisteamină bitartrat.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

celuloză microcristalină
copolimer acid metacrilic - acrilat de etil (1:1)
hipromeloză
talc
citrat de trietil
laurilsulfat de sodiu

Învelișul capsulei

gelatină
dioxid de titan (E171)
indigo carmin (E132)

Cerneală de inscripționare

șelac
povidonă K-17
dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani
Perioada de valabilitate a flaconului deschis: 30 de zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
A se ține recipientul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
După deschidere, a nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

PROCYSBI 25 mg capsulă gastrorezistentă

Flacon alb din PEİD de 50 ml care conține 60 de capsule gastrorezistente cu un cilindru desicator 2 în 1 și cu un cilindru pentru absorbția oxigenului, cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii.

Fiecare flacon conține doi cilindri din plastic folosiți pentru protecția suplimentară împotriva aerului și a umezelii.

A se menține cei doi cilindri în fiecare flacon în timpul utilizării flaconului. Cilindrii pot fi aruncați împreună cu flaconul după utilizare.

PROCYSBI 75 mg capsulă gastrorezistentă

Flacon alb din PEİD de 400 ml care conține 250 de capsule gastrorezistente cu un cilindru desicator 2 în 1 și cu doi cilindri pentru absorbția oxigenului, cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii.

Fiecare flacon conține trei cilindri din plastic folosiți pentru protecția suplimentară împotriva aerului și a umezelii.

A se menține cei trei cilindri în fiecare flacon în timpul utilizării flaconului. Cilindrii pot fi aruncați împreună cu flaconul după utilizare.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Manipulare

Presărarea pe alimente

Capsulele pentru doza de dimineață sau cea de seară trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat pe aproximativ 100 de grame de sos de mere sau gem de fructe. Se amestecă ușor conținutul în alimentul moale, creând un amestec de granule de cisteamină și aliment. Întreaga cantitate de

amestec trebuie consumată. Aceasta poate fi urmată de consumul a 250 ml dintr-un lichid acid acceptabil – suc de fructe (de exemplu suc de portocale sau orice alt suc de fructe acid) sau apă. Amestecul trebuie consumat în decurs de 2 ore de la preparare poate fi ținut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.

Administrarea prin intermediul sondelor de alimentație enterală

Capsulele pentru doza de dimineață sau cea de seară trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat pe aproximativ 100 de grame de sos de mere sau gem de fructe. Se amestecă ușor conținutul în alimentul moale, creând un amestec de granule de cisteamină și aliment moale. Amestecul trebuie administrat apoi prin intermediul unei sonde de gastrostomă, al unei sonde nazogastrice sau al unei sonde de gastrostomă-jejunostomă utilizând o seringă cu vârf tip cateter. Înainte de administrarea PROCYSBI: eliberați butonul sondei de gastrostomă și atașați sonda de hrănire. Spălați cu 5 ml de apă pentru a curăța butonul. Extrageți amestecul în seringă. Se recomandă un volum maxim al amestecului de 60 ml în seringă cu vârf tip cateter pentru utilizare împreună cu o sondă de hrănire dreaptă sau pentru bolus. Poziționați deschiderea seringii care conține amestecul de PROCYSBI/sos de mere/gem de fructe în deschiderea sondei de hrănire și umpleți-o complet cu amestec; dacă apăsați ușor pe seringă și mențineți sonda de hrănire în poziție orizontală în timpul administrării, problemele legate de înfundare pot fi evitate. De asemenea, pentru evitarea înfundării se recomandă utilizarea unui aliment vâscos, cum este sosul de mere sau gemul de fructe, la o viteză de aproximativ 10 ml la 10 secunde până când seringă este complet goală. Repetați pașii de mai sus până la administrarea integrală a amestecului. După administrarea PROCYSBI, extrageți 10 ml suc de fructe sau apă în altă seringă și spălați sonda de gastrostomă, asigurându-vă că în aceasta nu rămân lipite urme de amestec de sos de mere/gem de fructe și granule.

Amestecul trebuie administrat în decurs de 2 ore de la preparare și poate fi ținut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării. Nu trebuie păstrat nimic din amestec.

Presărarea în suc de portocale sau orice alt suc de fructe acid sau apă

Capsulele pentru doza de dimineață sau cea de seară trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat în aproximativ 100-150 ml de suc de fructe acid sau apă. Mai jos sunt prezentate opțiuni de administrare a dozei:

- opțiunea 1/seringă: se amestecă ușor timp de 5 minute, apoi se aspiră amestecul de granule de cisteamină și suc de fructe acid sau apă într-o seringă pentru administrare.
- opțiunea 2/cană: se amestecă ușor timp de 5 minute într-o cană sau se agită ușor timp de 5 minute într-o cană acoperită (de exemplu cană cu capac și cioc). Se bea amestecul de granule de cisteamină și suc de fructe acid sau apă.

Amestecul trebuie administrat (băut) în decurs de 30 de minute de la preparare și poate fi ținut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 06 septembrie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 Iulie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PROCYSBI 75 mg granule gastrorezistente
PROCYSBI 300 mg granule gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

PROCYSBI 75 mg granule gastrorezistente

Fiecare plic conține cisteamină 75 mg (sub formă de mercaptamină bitartrat).

PROCYSBI 300 mg granule gastrorezistente

Fiecare plic conține cisteamină 300 mg (sub formă de mercaptamină bitartrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule gastrorezistente.

Granule de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

PROCYSBI este indicat pentru tratamentul cistinozei nefropatice confirmate. Cisteamina reduce acumularea de cistină în unele celule (de exemplu leucocite, celule musculare și hepatice) la pacienții cu cistinoză nefropatică și întârzie dezvoltarea insuficienței renale, în cazul în care tratamentul este inițiat în primele faze ale bolii.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu PROCYSBI trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul cistinozei.

Tratamentul cu cisteamină trebuie inițiat imediat după confirmarea diagnosticului (adică creștere a cistinei leucocitare) pentru a obține un beneficiu terapeutic maxim.

Doze

Concentrația de cistină leucocitară poate fi măsurată, de exemplu, printr-un număr de tehnici diferite, cum sunt subseturile leucocitare (de ex. analiza granulocitelor) sau analiza leucocitară mixtă, fiecare analiză având valori țintă diferite. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să se raporteze la obiectivele terapeutice specifice analizei furnizate de laboratoarele de testare individuale atunci când iau decizii privind diagnosticul și dozele de PROCYSBI la pacienții cu cistinoză. De exemplu, obiectivul terapeutic este reprezentat de menținerea unei concentrații a cistinei leucocitare < 1 nmol hemicistină/mg de proteină (măsurată prin analiza leucocitară mixtă), la 30 de minute după administrare. Pentru pacienții care urmează un tratament cu o doză stabilă de PROCYSBI și pentru cei care nu au acces ușor la o unitate adecvată pentru a li se măsura concentrația cistinei leucocitare, obiectivul tratamentului trebuie să fie reprezentat de menținerea concentrației plasmatice de cisteamină $> 0,1$ mg/l, la 30 de minute după administrare.

Intervale de timp pentru măsurare: PROCYSBI trebuie administrat o dată la 12 ore. Determinarea cistinei leucocitare și/sau a cisteaminei plasmatice trebuie obținută la 12,5 ore după administrarea

dozei de seară în ziua anterioară și, prin urmare, la 30 de minute după administrarea dozei din dimineața următoare.

Trecerea pacienților de la capsule de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată

Pacienții cu cistinoză care utilizează cisteamină bitartrat cu eliberare imediată pot fi trecuți la o doză zilnică totală de PROCYSBI egală cu doza zilnică totală anterioară de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată. Doza totală zilnică trebuie divizată în două și administrată o dată la 12 ore. Doza maximă recomandată de cisteamină este de 1,95 g/m²/zi. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m²/zi (vezi pct. 4.4).

Pacienților care sunt trecuți de la cisteamină bitartrat cu eliberare imediată la PROCYSBI trebuie să li se măsoare concentrațiile de cistină leucocitară la 2 săptămâni, iar apoi la fiecare 3 luni, pentru evaluarea dozei optime, astfel cum a fost descris mai sus.

Pacienți adulți diagnosticați recent

Pacienții adulți diagnosticați recent trebuie să înceapă cu administrarea cu 1/6 până la 1/4 din doza de întreținere țintă pentru PROCYSBI. Doza de întreținere țintă este de 1,3 g/m²/zi, împărțită în două doze administrate la fiecare 12 ore (vezi tabelul 1 de mai jos). Doza trebuie crescută dacă există un grad adecvat de toleranță și dacă concentrația de cistină leucocitară rămâne > 1 nmol de hemicistină/mg de proteină (măsurată prin analiza leucocitară mixtă). Doza maximă recomandată de cisteamină este de 1,95 g/m²/zi. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m²/zi (vezi pct. 4.4).

Valorile țintă menționate în RCP sunt obținute prin analiza leucocitară mixtă. Trebuie reținut faptul că obiectivele terapeutice pentru depleția de cistină sunt specifice analizei și analize diferite au obiective terapeutice specifice. Prin urmare, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să se raporteze la obiectivele terapeutice specifice analizei furnizate de laboratoarele de testare individuale.

Copii și adolescenți diagnosticați recent

Doza de întreținere țintă de 1,3 g/m²/zi poate fi aproximată în conformitate cu tabelul următor care ține cont de suprafață și de greutate.

Tabelul 1: Doza recomandată

Greutate în kilograme	Doza recomandată în mg La fiecare 12 ore*
0-5	200
5-10	300
11-15	400
16-20	500
21-25	600
26-30	700
31-40	800
41-50	900
> 50	1 000

*Pot fi necesare doze mai crescute pentru atingerea concentrației țintă de cistină leucocitară. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m²/zi.

Penru a obține doza de întreținere vizată, poate fi avută în vedere utilizarea PROCYSBI 25 mg capsule gastrorezistente.

Doze omise

Dacă o doză este omisă, aceasta trebuie să fie administrată cât mai curând posibil. Dacă pacientul își amintește de omiterea dozei cu mai puțin de patru ore înainte de următoarea doză, trebuie să se renunțe la doza omisă și să se revină la schema obișnuită de tratament. Nu trebuie să se dubleze doza.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu tolerabilitate scăzută

Pacienții cu tolerabilitate mai scăzută au totuși beneficii semnificative în cazul în care concentrațiile cistinei leucocitare sunt sub 2 nmol hemicistină/mg proteină (măsurată prin analiza leucocitară mixtă). Doza de cisteamină poate fi crescută până la un maximum de 1,95 g/m²/zi pentru a se atinge această valoare. Doza de 1,95 g/m²/zi de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată a fost asociată cu o creștere a ratei de întrerupere a tratamentului din cauza intoleranței și cu o incidență crescută a reacțiilor adverse. În cazul în care cisteamina este greu tolerată inițial din cauza simptomelor de la nivelul tractului gastrointestinal sau a erupțiilor cutanate tranzitorii, tratamentul trebuie întrerupt temporar, iar apoi reluat la o doză mai mică, urmată de creșterea progresivă până valoarea dozei adecvate (vezi pct. 4.4).

Pacienți care efectuează ședințe de dializă sau post-transplant

Ocazional, s-a observat că unele forme de cisteamină sunt mai puțin tolerate (adică provoacă mai multe reacții adverse) la pacienții care efectuează ședințe de dializă. La acești pacienți se recomandă monitorizarea strictă a concentrațiilor de cistină leucocitară.

Pacienți cu insuficiență renală

În general, ajustarea dozelor nu este necesară, dar concentrațiile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.

Pacienți cu insuficiență hepatică

În general, ajustarea dozelor nu este necesară, dar concentrațiile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.

Mod de administrare

Administrare orală.

Acest medicament poate fi administrat prin deschiderea plicului și presărarea conținutului acestuia (granule cu înveliș de protecție gastrorezistent) pe alimente sau băuturi sau prin administrarea prin sondă gastrică.

Granulele nu trebuie zdrobite sau mestecate, întrucât acest lucru afectează învelișul gastrorezistent.

Administrarea cu alimente

Cisteamina bitartrat poate fi administrată cu suc de fructe acid sau cu apă.

Cisteamina bitartrat nu trebuie administrată cu alimente bogate în lipide sau proteine sau cu alimente înghețate, cum este înghețata. Pacienții trebuie să încerce să evite în mod constant mesele și produsele lactate timp de cel puțin 1 oră înainte și 1 oră după administrarea PROCYSBI. Dacă repausul alimentar în această perioadă nu este posibil, se consideră acceptabil să se consume doar o cantitate mică (~ 100 de grame) de alimente (preferabil carbohidrați) în timpul orei dinainte sau de după administrarea PROCYSBI. Este important ca PROCYSBI să fie administrat în raport cu consumul de alimente într-un mod constant și reproductibil în timp (vezi pct. 5.2).

Pentru instrucțiuni privind medicamentul înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la orice formă de cisteamină (mercaptamină) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate la penicilamină.
- Alăptare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m²/zi (vezi pct. 4.2).

Nu s-a dovedit că administrarea orală de cisteamină previne depunerile oculare de cristale de cistină; de aceea, dacă se utilizează o soluție oftalmică de cisteamină în acest scop, utilizarea acesteia trebuie continuată.

Dacă se confirmă sau se planifică o sarcină, tratamentul trebuie reexaminat cu atenție, iar pacienta trebuie avertizată despre posibilul risc teratogen al cisteaminei (vezi pct. 4.6).

Reacții dermatologice

Au fost raportate leziuni cutanate severe la pacienții tratați cu doze mari de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată sau alte săruri de cisteamină, care au răspuns la reducerea dozei de cisteamină. Medicii trebuie să monitorizeze regulat pielea și oasele pacienților cărora li se administrează cisteamină.

Dacă apar anomalii cutanate sau osoase, doza de cisteamină trebuie redusă sau administrarea trebuie oprită. Tratamentul poate fi reluat cu o doză mai mică sub supraveghere atentă, iar apoi doza se crește încet până la doza terapeutică adecvată (vezi pct. 4.2). În cazul în care apare o erupție cutanată severă, cum este eritem polimorf bulos sau necroliză epidermică toxică, cisteamina nu trebuie readministrată (vezi pct. 4.8).

Reacții gastrointestinale

Au fost raportate ulcer și sângerare gastrointestinală la pacienții cărora li s-a administrat cisteamină bitartrat cu eliberare imediată. Medicii trebuie să fie atenți în permanență la apariția semnelor de ulcer și sângerare și trebuie să informeze pacienții și/sau persoanele care îi supraveghează cu privire la semnele și simptomele de toxicitate gastrointestinală gravă și cu privire la pașii care trebuie urmați în cazul în care acestea apar.

Simptome ale tractului gastrointestinal, inclusiv greață, vărsături, anorexie și durere abdominală, au fost asociate cu cisteamina.

Stricturi ileo-cecale și ale intestinului gros (colonopatie fibrozantă) au fost descrise pentru prima dată la pacienții cu fibroză chistică cărora li s-au administrat doze mari de enzime pancreatice sub formă de comprimate cu un strat enteric de copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1), unul dintre excipienții din PROCYSBI. Ca măsură de precauție, simptomele abdominale neobișnuite sau modificările simptomelor abdominale trebuie evaluate din punct de vedere medical pentru a exclude posibilitatea de colonopatie fibrozantă.

Reacții la nivelul sistemului nervos central (SNC)

Simptome ale SNC, cum sunt convulsii, letargie, somnolență, depresie și encefalopatie, au fost asociate cu cisteamina. Dacă apar simptome ale SNC, pacientul trebuie evaluat cu atenție, iar doza trebuie ajustată după caz. Pacienții nu trebuie să se angajeze în activități potențial periculoase până când efectele cisteaminei asupra performanțelor mentale nu sunt cunoscute (vezi pct. 4.7).

Leucopenie și funcție hepatică anormală

Ocazional, cisteamina a fost asociată cu leucopenie reversibilă și cu funcție hepatică anormală. Prin urmare, trebuie monitorizate hemoleucograma și funcția hepatică.

Hipertensiune intracraniană benignă

Au fost raportate hipertensiune intracraniană benignă (sau *pseudotumor cerebri*) și/sau papiloedem asociate tratamentului cu cisteamină bitartrat care s-au remis la adăugarea tratamentului cu diuretice (experiență acumulată ulterior punerii pe piață cu cisteamina bitartrat cu eliberare imediată). Medicii trebuie să instruiască pacienții să raporteze oricare dintre următoarele simptome: cefalee, tinitus,

amețeli, greață, diplopie, vedere încețoșată, pierderea vederii, durere în spatele ochiului sau durere la mișcarea ochilor. Este necesară o examinare oftalmologică periodică pentru identificarea în fazele inițiale a acestei afecțiuni și trebuie asigurat tratamentul potrivit atunci când aceasta apare, pentru a preveni pierderea vederii.

PROCYSBI conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu poate fi exclus faptul că cisteamina este un inductor relevant din punct de vedere clinic al enzimelor CYP, un inhibitor al P-gp și al BCRP la nivel intestinal și un inhibitor al transportorilor de captare hepatică (OATP1B1, OATP1B3 și OCT1).

Administrarea concomitentă cu suplimente pe bază de electroliți și minerale

Cisteamina poate fi administrată împreună cu suplimente pe bază de electroliți (cu excepția bicarbonatului) și minerale necesare în tratamentul sindromului Fanconi, dar și cu vitamina D și cu hormon tiroidian. Bicarbonatul trebuie administrat cu cel puțin o oră înainte sau la o oră după PROCYSBI pentru a evita potențiala eliberare timpurie a cisteaminei.

Indometacina și cisteamina au fost utilizate concomitent la unii pacienți. La pacienții cu transplanturi renale, cisteamina s-a utilizat concomitent cu tratamente antirejet.

Administrarea concomitentă a inhibitorului pompei de protoni omeprazol și a PROCYSBI *in vivo* nu a indicat efecte asupra expunerii la cisteamină bitartrat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate cu privire la riscul de teratogenitate și sfătuite să utilizeze o metodă contraceptivă adecvată în timpul tratamentului. Trebuie confirmat rezultatul negativ la testul de sarcină înainte de începerea tratamentului.

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea cisteaminei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv teratogeneză (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Efectul cistinozei netratate asupra sarcinii este, de asemenea, necunoscut. În consecință, cisteamina bitartrat nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, în special în timpul primului trimestru, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar (vezi pct. 4.4).

Dacă se confirmă sau se planifică o sarcină, tratamentul trebuie reexaminat cu atenție.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă cisteamina este excretată în laptele matern la om. Cu toate acestea, pe baza rezultatelor obținute în studiile la animale la femele care alăptează și la nou-născuți (vezi pct. 5.3), alăptarea este contraindicată la femeile cărora li se administrează PROCYSBI (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Au fost observate efecte asupra fertilității în studiile la animale (vezi pct. 5.3). Azoospermia a fost raportată la pacienți bărbați cu cistinoză.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Cisteamina are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Cisteamina poate provoca somnolență. La începutul tratamentului, pacienții trebuie să evite activitățile potențial periculoase până când efectele medicamentului asupra fiecărui individ devin cunoscute.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pentru formularea cu eliberare imediată a cisteaminei bitartrat, se poate aștepta ca aproximativ 35% dintre pacienți să prezinte reacții adverse. Acestea implică în principal sistemul gastrointestinal și sistemul nervos central. Dacă aceste reacții apar la începutul tratamentului cu cisteamină, întreruperea temporară a tratamentului urmată de reintroducerea progresivă pot fi eficiente în ameliorarea toleranței la medicament.

În studiile clinice la voluntari sănătoși, cele mai frecvente reacții adverse au fost simptomele gastrointestinale foarte frecvente (16%) și au apărut inițial ca episoade singulare care au avut o severitate ușoară sau moderată. Profilul reacțiilor adverse pentru subiecții sănătoși a fost similar cu profilul reacțiilor adverse la pacienți din punct de vedere al tulburărilor gastrointestinale (diaree și durere abdominală).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacții adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența: reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	<i>Mai puțin frecvente:</i> Leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	<i>Mai puțin frecvente:</i> Reacție anafilactică
Tulburări metabolice și de nutriție	<i>Foarte frecvente:</i> Anorexie
Tulburări psihice	<i>Mai puțin frecvente:</i> Nervozitate, halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	<i>Frecvente:</i> Cefalee, encefalopatie
	<i>Mai puțin frecvente:</i> Somnolență, convulsii
Tulburări gastro-intestinale	<i>Foarte frecvente:</i> Vărsături, greață, diaree
	<i>Frecvente:</i> Durere abdominală, halitoză, dispepsie, gastroenterită
	<i>Mai puțin frecvente:</i> Ulcer gastrointestinal
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Frecvente:</i> Modificare a mirosului pielii, erupție cutanată tranzitorie
	<i>Mai puțin frecvente:</i> Modificări ale culorii părului, striuri cutanate, fragilitate cutanată (pseudotumori moluscoide la nivelul coatelor)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<i>Mai puțin frecvente:</i> Hiperextensie articulară, durere la nivelul membrului inferior, <i>genu valgum</i> , osteopenie, fractură prin compresie, scolioză.
Tulburări renale și ale căilor urinare	<i>Mai puțin frecvente:</i> Sindrom nefrotic

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența: reacție adversă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Foarte frecvente:</i> Letargie, pirexie <i>Frecvente:</i> Astenie
Investigații diagnostice	<i>Frecvente:</i> Valori anormale ale testelor funcției hepatice

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Experiența din studiile clinice cu PROCYSBI

În studiile clinice care au comparat PROCYSBI cu cisteamina bitartrat cu eliberare imediată, o treime dintre pacienți au prezentat tulburări gastrointestinale foarte frecvente (greață, vărsături, durere abdominală). De asemenea, au fost observate tulburări frecvente ale sistemului nervos (cefalee, somnolență și letargie) și tulburări generale frecvente (astenie).

Experiența ulterioară punerii pe piață cu cisteamina bitartrat cu eliberare imediată

În cursul tratamentului cu cisteamina bitartrat cu eliberare imediată au fost raportate hipertensiune intracraniană benignă (sau *pseudotumor cerebri*) asociată cu papiloedem; leziuni cutanate, pseudotumori moluscoide, striuri cutanate, fragilitate cutanată; hiperextensie articulară, durere la nivelul membrului inferior, *genu valgum*, osteopenie, fractură prin compresie și scolioză (vezi pct. 4.4).

S-au raportat două cazuri de sindrom nefrotic în primele 6 luni de la începutul tratamentului, cu recuperare progresivă după întreruperea tratamentului. Examenul histologic a evidențiat glomerulonefrită membranoasă de alotransplant renal într-unul din cazuri și nefrită interstițială de hipersensibilitate în celălalt caz.

S-au raportat câteva cazuri de pseudosindrom Ehlers-Danlos la nivelul coatelor, la copii tratați cronic cu doze mari din diferite medicamente pe bază de cisteamină (clorhidrat de cisteamină sau cistamină sau cisteamină bitartrat), acestea depășind în general doza maximă de 1,95 g/m²/zi. În câteva cazuri, aceste leziuni cutanate au fost asociate cu striuri cutanate și leziuni osoase evidențiate inițial cu ocazia unei examinări radiologice. Tulburările osoase raportate au fost *genu valgum*, dureri ale membrului inferior, hiperextensie articulară, osteopenie, fracturi prin compresie și scolioză. În cele câteva cazuri în care s-a efectuat examinarea histopatologică a pielii, rezultatele au sugerat angioendoteliomatoză. Un pacient a decedat ulterior din cauza ischemiei cerebrale acute asociate cu vasculopatie gravă. La unii pacienți, leziunile cutanate de la nivelul coatelor au regresat după reducerea dozei de cisteamină cu eliberare imediată (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu cisteamină poate produce letargie progresivă.

În caz de supradozaj, se impun măsuri specifice de susținere a sistemelor respirator și cardiovascular. Nu se cunoaște niciun antidot specific. Nu se cunoaște dacă cisteamina poate fi eliminată prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte produse pentru tractul digestiv și metabolism, aminoacizi și derivați, codul ATC: A16AA04.

Cisteamina este cel mai simplu aminotiol stabil și un produs de degradare al aminoacidului numit cisteină. Cisteamina participă în lizozomi la o reacție de substituție a tiol-disulfurii, transformând cistina în cisteină și disulfură mixtă de cisteină-cisteamină, ambele putând părăsi lizozomul la pacienții cu cistinoză.

Persoanele sănătoase și persoanele heterozigote pentru cistinoză prezintă, de obicei, concentrații de cistină leucocitară $< 0,2$ și, respectiv, sub 1 nmol de hemicistină/mg de proteină, măsurată prin analiza leucocitară mixtă. Persoanele cu cistinoză prezintă creșteri ale concentrațiilor de cistină leucocitară de peste 2 nmol de hemicistină/mg de proteină.

La acești pacienți se monitorizează cistina leucocitară pentru a se determina caracterul corespunzător al dozei, concentrațiile fiind măsurate la 30 de minute după administrare în timpul tratamentului cu PROCYSBI.

Un studiu pivot farmacocinetic și farmacodinamic, încrucișat, randomizat, de fază 3 (care a fost, de asemenea, primul astfel de studiu randomizat cu cisteamină bitartrat cu eliberare imediată) a demonstrat că, la starea de echilibru, pacienții cărora li se administra PROCYSBI la fiecare 12 ore (Q12H) au menținut o depleție a concentrațiilor de cistină leucocitară comparabilă cu cea a cisteaminei bitartrat cu eliberare imediată administrată la fiecare 6 ore (Q6H). Au fost randomizați 43 de pacienți; randomizarea a inclus 27 de copii (cu vârste cuprinse între 6 și 12 ani), 15 adolescenți (cu vârste cuprinse între 12 și 21 de ani) și un (1) adult cu cistinoză și cu funcția renală nativă bazată pe estimarea ratei de filtrare glomerulară (RFG) (corectată pentru suprafața corporală) > 30 ml/minut/1,73 m². Din acești 43 de pacienți, doi (2) frați au întrerupt tratamentul la sfârșitul primei perioade a studiului din cauza unei intervenții chirurgicale planificate anterior la unul dintre ei; 41 de pacienți au parcurs protocolul până la final. Doi (2) pacienți au fost excluși din analiza pe protocol deoarece, la aceștia, concentrația cistinei leucocitare a crescut cu mai mult de 2 nmol hemicistină/mg proteină în cursul perioadei de tratament cu cisteamină cu eliberare imediată. 39 de pacienți au fost incluși în analiza finală a eficacității primare pe protocol.

Tabelul 3: Compararea concentrațiilor cistinei leucocitare după administrarea de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată și PROCYSBI

Populația pe protocol (PP) (N=39)		
	Cisteamină bitartrat cu eliberare imediată	PROCYSBI
Concentrația cistinei leucocitare (Media LS ± SE) în nmol hemicistină/mg proteină*	0,44 ± 0,05	0,51 ± 0,05
Efectul tratamentului (Media LS ± SE; Î 95,8%; valoare p)	0,08 ± 0,03; 0,01 până la 0,15; <0,0001	
Grupul tuturor pacienților care au putut fi evaluați (ITT) (N=41)		
	Cisteamină bitartrat cu eliberare imediată	PROCYSBI
Concentrața cistinei leucocitare (Media LS ± SE) în nmol hemicistină/mg proteină*	0,74 ± 0,14	0,53 ± 0,14
Efectul tratamentului (Media LS ± SE; Î 95,8%; valoare p)	-0,21 ± 0,14; -0,48 până la 0,06; <0,001	

*Măsurată prin analiza leucocitară mixtă

40 din 41 dintre pacienții care au ajuns la finalul studiului pivot de fază 3 au fost incluși într-un studiu prospectiv cu PROCYSBI care a rămas deschis atât timp cât PROCYSBI nu a putut fi prescris de către medicul curant al acestora. În studiul respectiv, cistina leucocitară măsurată prin analiza leucocitară mixtă s-a situat în medie sub valoarea optimă de control la < 1 nmol hemicistină/mg proteină. Rata estimată a filtrării glomerulare (eRFG) nu s-a modificat în timp la populația studiului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea relativă în comparație cu cisteamina cu eliberare imediată este de aproximativ 125%.

Consumul de alimente reduce absorbția PROCYSBI cu 30 de minute înainte de administrare (scăderea expunerii cu aproximativ 35%) și la 30 de minute după administrare (scăderea expunerii cu aproximativ 16 sau 45% pentru capsulele intacte și, respectiv, deschise). Consumul de alimente la două ore după administrare nu a influențat absorbția PROCYSBI.

Distribuție

Legarea cisteaminei de proteinele plasmatice *in vitro*, în principal de albumină, este de aproximativ 54% și este independentă de concentrația plasmatică a medicamentului în intervalul terapeutic.

Metabolizare

S-a demonstrat că eliminarea cisteaminei nemodificate în urină variază între 0,3% și 1,7% din doza zilnică totală, la patru pacienți; cea mai mare parte a cisteaminei este eliminată sub formă de sulfat.

Datele *in vitro* sugerează că este probabil ca cisteamina bitartrat să fie metabolizată de mai multe enzime CYP, inclusiv de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP2E1. CYP2A6 și CYP3A4 nu au fost implicate în metabolismul cisteaminei bitartrat în condiții experimentale.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal al cisteaminei bitartrat este de aproximativ 4 ore.

Cisteamina bitartrat nu este un inhibitor al izoenzimelor CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 și CYP3A4 *in vitro*.

In vitro: Cisteamina bitartrat este un substrat al P-gp și OCT2, însă nu este substrat pentru BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 și OCT1. Cisteamina bitartrat nu este un inhibitor al OAT1, OAT3 și OCT2.

Grupe speciale de pacienți

Farmacocinetica cisteaminei bitartrat nu a fost studiată la grupe speciale de pacienți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de genotoxicitate publicate pentru cisteamină, a fost raportată inducerea de aberații cromozomiale în linii celulare eucariotice în cultură. Studiile specifice cu cisteamină nu au evidențiat efecte mutagene în testul Ames sau efecte clastogene în testul micronucleului la șoarece. A fost realizat un studiu cu teste de evaluare a mutațiilor bacteriene inverse (testul „Ames”) cu cisteamina bitartrat utilizată pentru PROCYSBI, iar cisteamina bitartrat nu a prezentat niciun efect mutagen în acest test.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere au evidențiat efecte embriotoxice și fetotoxice (resorbție și avort post-implantare) la șobolani, la o valoare a dozei de 100 mg/kg/zi, și la iepuri cărora li s-a administrat cisteamină 50 mg/kg/zi. Efectele teratogene au fost descrise la șobolani, atunci când cisteamina a fost administrată în timpul perioadei de organogeneză la o doză de 100 mg/kg/zi.

Această doză este echivalentă cu doza de 0,6 g/m²/zi la șobolan, care este puțin mai mică decât doza clinică de întreținere recomandată pentru cisteamină, adică 1,3 g/m²/zi. S-a observat reducerea fertilității la șobolani, la doza de 375 mg/kg/zi, doză la care creșterea ponderală a fost întârziată. La această doză, creșterea ponderală și supraviețuirea puilor în perioada alăptării au fost, de asemenea, reduse. Dozele mari de cisteamină reduc capacitatea femelelor de a-și alăpta puii. Dozele unice de medicament inhibă secreția de prolactină la animale.

Administrarea de cisteamină la șobolani nou-născuți a provocat cataractă.

Dozele mari de cisteamină administrate pe cale orală sau parenterală produc ulcere duodenale la șobolani și la șoareci, dar nu și la maimuțe. Administrarea experimentală a acestui medicament produce o diminuare accentuată a somatostatinei la mai multe specii animale. Consecințele acestor fenomene în condițiile utilizării clinice a medicamentului nu sunt cunoscute.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu capsule gastrorezistente de cisteamină bitartrat.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

celuloză microcristalină
copolimer acid metacrilic - acrilat de etil (1:1)
hipromeloză
talc
citrat de trietil
laurilsulfat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Plicurile nedeschise pot fi păstrate pentru o singură perioadă de până la 4 luni la temperaturi sub 25°C, protejate de lumină și umiditate, după care medicamentul trebuie aruncat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține plicurile în cutie pentru a fi protejate de lumină și umiditate.

În timpul perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (sub 25°C) pentru o singură perioadă de 4 luni (vezi pct. 6.3).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Plicuri din folie stratificată: polietilenă tereftalată, aluminiu și polietilenă de joasă densitate (PEJD).

Mărimea ambalajului 120 plicuri.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Manipulare

Fiecare plic este destinat unei singure utilizări.

Presărarea pe alimente

Plicurile pentru doza de dimineață sau cea de seară trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat pe aproximativ 100 de grame de sos de mere sau gem de fructe. Se amestecă ușor conținutul în alimentul moale, creând un amestec de granule de cisteamină și aliment. Întreaga cantitate de amestec trebuie consumată. Aceasta poate fi urmată de consumul a 250 ml dintr-un lichid acid acceptabil – suc de fructe (de exemplu suc de portocale sau orice alt suc de fructe acid) sau apă. Amestecul trebuie consumat în decurs de 2 ore de la preparare și poate fi ținut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.

Administrarea prin intermediul sondelor de alimentație enterală

Plicurile pentru doza de dimineață sau cea de seară trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat pe aproximativ 100 de grame de sos de mere sau gem de fructe. Se amestecă ușor conținutul în alimentul moale, creând un amestec de granule de cisteamină și aliment moale. Amestecul trebuie administrat apoi prin intermediul unei sonde de gastrostomă, al unei sonde nazogastrice sau al unei sonde de gastrostomă-jejunostomă utilizând o seringă cu vârf tip cateter. Înainte de administrarea PROCYSBI: eliberați butonul sondei de gastrostomă și atașați sonda de hrănire. Spălați cu 5 ml de apă pentru a curăța butonul. Extrageți amestecul în seringă. Se recomandă un volum maxim al amestecului de 60 ml în seringă cu vârf tip cateter pentru utilizare împreună cu o sondă de hrănire dreaptă sau pentru bolus. Poziționați deschiderea seringii care conține amestecul de PROCYSBI/sos de mere/gem de fructe în deschiderea sondei de hrănire și umpleți-o complet cu amestec; dacă apăsați ușor pe seringă și mențineți sonda de hrănire în poziție orizontală în timpul administrării, problemele legate de înfundare pot fi evitate. De asemenea, pentru evitarea înfundării se recomandă utilizarea unui aliment vâcos, cum este sosul de mere sau gemul de fructe, la o viteză de aproximativ 10 ml la 10 secunde până când seringă este complet goală. Repetați pașii de mai sus până la administrarea integrală a amestecului. După administrarea PROCYSBI, extrageți 10 ml suc de fructe sau apă în altă seringă și spălați sonda de gastrostomă, asigurându-vă că în aceasta nu rămân lipite urme de amestec de sos de mere/gem de fructe și granule. Amestecul trebuie administrat în decurs de 2 ore de la preparare și poate fi ținut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării. Nu trebuie păstrat nimic din amestec.

Presărarea în suc de portocale sau orice alt suc de fructe acid sau apă

Plicurile pentru doza de dimineață sau cea de seară trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat în aproximativ 100-150 ml de suc de fructe acid sau apă. Mai jos sunt prezentate opțiuni de administrare a dozei:

- opțiunea 1/seringă: se amestecă ușor timp de 5 minute, apoi se aspiră amestecul de granule de cisteamină și suc de fructe acid sau apă într-o seringă pentru administrare.
- opțiunea 2/cană: se amestecă ușor timp de 5 minute într-o cană sau se agită ușor timp de 5 minute într-o cană acoperită (de exemplu cană cu capac și cioc). Se bea amestecul de granule de cisteamină și suc de fructe acid sau apă.

Amestecul trebuie administrat (băut) în decurs de 30 de minute de la preparare și poate fi ținut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 06 septembrie 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 Iulie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

PROCYSBI 25 mg capsule gastrorezistente
cisteamină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține cisteamină 25 mg (sub formă de mercaptamină bitartrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă gastrorezistentă

60 de capsule gastrorezistente

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se arunca la 30 de zile după deschiderea foliei de sigilare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
După deschidere, a nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se ține recipientul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/861/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

PROCYSBI 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

PROCYSBI 25 mg capsule gastrorezistente
cisteamină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține cisteamină 25 mg (sub formă de mercaptamină bitartrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă gastrorezistentă

60 de capsule gastrorezistente

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se arunca la 30 de zile după deschiderea foliei de sigilare.
Data deschiderii:
Data expirării:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
După deschidere, a nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se ține recipientul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/861/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

PROCYSBI 75 mg capsule gastrorezistente
cisteamină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține cisteamină 75 mg (sub formă de mercaptamină bitartrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă gastrorezistentă

250 de capsule gastrorezistente

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se arunca la 30 de zile după deschiderea foliei de sigilare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
După deschidere, a nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se ține recipientul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/861/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

PROCYSBI 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

PROCYSBI 75 mg capsule gastrorezistente
cisteamină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține cisteamină 75 mg (sub formă de mercaptamină bitartrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă gastrorezistentă

250 de capsule gastrorezistente

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se arunca la 30 de zile după deschiderea foliei de sigilare.
Data deschiderii:
Data expirării:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
După deschidere, a nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se ține recipientul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/861/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

PROCYSBI 75 mg granule gastrorezistente
cisteamină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic conține cisteamină 75 mg (sub formă de mercaptamină bitartrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule gastrorezistente

120 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Fiecare plic este destinat unei singure utilizări.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
A nu se zdrobi sau mesteca.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se ține plicurile în cutie pentru a fi protejate de lumină și umiditate.
Plicurile nedeschise pot fi păstrate pentru o singură perioadă de până la 4 luni la temperaturi sub 25°C, după care medicamentul trebuie aruncat.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/861/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

PROCYSBI 75 mg granule

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

PROCYSBI 75 mg granule gastrorezistente
cisteamină

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Administrare orală

Pentru o singură utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

75 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

PROCYSBI 300 mg granule gastrorezistente
cisteamină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic conține cisteamină 300 mg (sub formă de mercaptamină bitartrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule gastrorezistente

120 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Fiecare plic este destinat unei singure utilizări.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
A nu se zdrobi sau mesteca.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se ține plicurile în cutie pentru a fi protejate de lumină și umiditate.
Plicurile nedeschise pot fi păstrate pentru o singură perioadă de până la 4 luni la temperaturi sub 25°C, după care medicamentul trebuie aruncat.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/861/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

PROCYSBI 300 mg granule

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

PROCYSBI 300 mg granule gastrorezistente
Cisteamină

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Administrare orală

Pentru o singură utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

300 mg

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

PROCYSBI 25 mg capsule gastrorezistente PROCYSBI 75 mg capsule gastrorezistente cisteamină (mercaptamină bitartrat)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este PROCYSBI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați PROCYSBI
3. Cum să luați PROCYSBI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează PROCYSBI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este PROCYSBI și pentru ce se utilizează

PROCYSBI conține substanța activă cisteamină (cunoscută și sub denumirea de mercaptamină) și se administrează pentru tratamentul cistinozei nefropatice la copii, adolescenți și adulți. Cistinoza este o boală care afectează modul în care funcționează organismul prin acumularea anormală a unui aminoacid numit cistină în diferite organe din corp, de exemplu în rinichi, ochi, mușchi, pancreas și creier. Acumularea cistinei provoacă leziuni ale rinichilor și eliminarea unor cantități excesive de glucoză, proteine și electroliți. La vârste diferite sunt afectate organe diferite.

PROCYSBI este un medicament care reacționează cu cistina pentru a reduce cantitățile acesteia în celule. Tratamentul cu cisteamină trebuie inițiat imediat după confirmarea diagnosticului de cistinoză, pentru a obține un beneficiu terapeutic maxim.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați PROCYSBI

Nu luați PROCYSBI

- dacă sunteți alergic la cisteamină (cunoscută și sub numele de mercaptamină) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la penicilamină (aceasta nu este „penicilină”, ci un medicament utilizat pentru tratamentul bolii Wilson).
- dacă alăptați.

Atenționări și precauții

Înainte să luați PROCYSBI, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- Deoarece administrarea orală de cisteamină nu previne depunerile de cristale de cistină la nivelul ochilor, trebuie să continuați să vă administrați picături de ochi cu cisteamină așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră.
- Capsulele întregi de cisteamină nu trebuie administrate copiilor cu vârsta mai mică de 6 ani, din cauza riscului de sufocare (vezi pct. 3 „Cum să luați PROCYSBI – Mod de administrare”).

- La pacienții tratați cu doze mari de cisteamină pot apărea leziuni grave la nivelul pielii. Medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze regulat pielea și oasele și să vă reducă sau să vă oprească tratamentul dacă este necesar (vezi pct. 4).
- La pacienții cărora li se administrează cisteamină pot apărea ulcere și sângerări ale stomacului și intestinelor (vezi pct. 4).
- Alte simptome intestinale care pot apărea în asociere cu cisteamina includ greață, vărsături, anorexie și dureri de stomac. Este posibil ca medicul dumneavoastră să întrerupă tratamentul sau să vă modifice doza în cazul în care acestea apar.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați orice simptome neobișnuite la nivelul stomacului sau modificări ale simptomelor la nivelul stomacului.
- În asociere cu cisteamina pot apărea simptome cum sunt convulsii, oboseală, somnolență, depresie și boli ale creierului (encefalopatie). Dacă apar astfel de simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră, care vă va ajusta doza.
- În asociere cu utilizarea cisteaminei pot apărea valori anormale ale testelor funcției ficatului sau un număr redus de globule albe în sânge (leucopenie). Medicul dumneavoastră vă va monitoriza regulat hemoleucograma și funcția ficatului.
- Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru hipertensiune intracraniană benignă (sau *pseudotumor cerebri* [PTC]) și/sau pentru inflamații ale nervului optic (papiloedem) asociate cu tratamentul cu cisteamină. Vi se vor efectua examinări regulate ale ochilor pentru identificarea acestei afecțiuni, deoarece tratamentul în primele faze ale bolii poate preveni pierderea vederii.

PROCYSBI împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. În cazul în care medicul dumneavoastră vă prescrie bicarbonat, nu îl luați în același timp cu PROCYSBI; luați bicarbonatul cu cel puțin o oră înainte sau la cel puțin o oră după administrarea medicamentului.

PROCYSBI împreună cu alimente și băuturi

Timp de cel puțin 1 oră înainte și 1 oră după ce luați PROCYSBI, încercați să evitați consumul de alimente bogate în grăsimi sau proteine, precum și orice alimente sau lichide care ar putea scădea aciditatea din stomacul dumneavoastră, cum sunt laptele sau iaurtul. Dacă acest lucru nu este posibil, puteți consuma o cantitate mică (aproximativ 100 de grame) de alimente (preferabil carbohidrați, de exemplu pâine, paste, fructe) în timpul orei de dinainte și de după administrarea PROCYSBI. Luați capsula cu o băutură acidă (cum este suc de portocale sau orice suc acid) sau cu apă. Pentru copiii și pacienții care au probleme la înghițire, consultați pct. 3 „Cum să luați PROCYSBI – Mod de administrare”.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să utilizați acest medicament dacă sunteți gravidă, mai ales în primul trimestru de sarcină. Înainte de a începe tratamentul, trebuie să faceți un test de sarcină și acesta trebuie să aibă un rezultat negativ, în timp ce pe parcursul tratamentului trebuie să utilizați o metodă contraceptivă adecvată. Dacă sunteți o femeie care intenționează să rămână gravidă sau rămâneți gravidă, solicitați imediat medicului dumneavoastră informații privind întreruperea tratamentului cu acest medicament, deoarece continuarea tratamentului poate fi dăunătoare pentru făt.

Nu utilizați acest medicament dacă alăptați (vezi pct. 2 la „Nu luați PROCYSBI”).

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament poate provoca somnolență. Atunci când începeți tratamentul nu trebuie să conduceți vehicule, să folosiți utilaje sau să vă angajați în alte activități periculoase până când nu cunoașteți modul în care vă afectează medicamentul.

PROCYSBI conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați PROCYSBI

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră va depinde de vârsta și greutatea dumneavoastră sau a copilului. Doza de întreținere țintă este de 1,3 g/m²/zi.

Doze

Luați acest medicament de două ori pe zi, la fiecare 12 ore. Pentru a obține beneficiile maxime de la acest medicament, încercați să evitați mesele și produsele din lapte timp de cel puțin 1 oră înainte și 1 oră după administrarea PROCYSBI. Dacă acest lucru nu este posibil, puteți consuma o cantitate mică (aproximativ 100 de grame) de alimente (preferabil carbohidrați, de exemplu pâine, paste, fructe) în timpul orei de dinainte sau de după administrarea PROCYSBI.

Este important să luați PROCYSBI în mod constant în timp.

Nu măriți și nu reduceți doza de medicament dacă nu aveți aprobarea medicului dumneavoastră.

Doza obișnuită totală nu trebuie să depășească 1,95 g/m²/zi.

Durata tratamentului

Tratamentul cu PROCYSBI trebuie continuat pe durata întregii vieți, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră.

Mod de administrare

Trebuie să luați acest medicament numai pe cale orală.

Pentru ca acest medicament să acționeze în mod corect, trebuie să respectați următoarele instrucțiuni:

- Pentru pacienții care pot înghiți capsula întreagă:
Înghițiți capsula întreagă cu o băutură acidă (cum este suc de portocale sau orice suc acid) sau cu apă. Nu zdrobiți și nu mestecați capsulele sau conținutul capsulelor. Copiii cu vârsta mai mică de 6 ani este posibil să nu poată înghiți capsulele gastrorezistente și să se sufoc. Puteți administra PROCYSBI copiilor cu vârsta mai mică de 6 ani deschizând capsulele și presărând conținutul pe alimente sau lichide, conform instrucțiunilor de mai jos.
- Pentru pacienții care nu pot înghiți întreaga capsulă sau care utilizează o sondă de hrănire:
Presărarea pe alimente
Deschideți capsulele gastrorezistente și presărați conținutul acestora (granulele) pe aproximativ 100 de grame de alimente precum sos de mere sau gem de fructe.
Amestecați ușor granulele în alimentul moale, creând un amestec de granule și aliment.
Consumați întreaga cantitate de amestec. Apoi beți aproximativ 250 ml dintr-un lichid acid (precum suc de portocale sau orice suc de fructe acid) sau apă pentru a facilita înghițirea amestecului.
Dacă nu consumați amestecul imediat, îl puteți ține la frigider (2 °C – 8 °C) din momentul preparării până în momentul administrării și consuma în decurs de 2 ore de la preparare. Nu trebuie păstrat nimic din amestec mai mult de 2 ore.

Administrarea printr-o sondă de hrănire

Deschideți capsulele gastrorezistente și presărați conținutul acestora (granulele) pe aproximativ 100 de grame de alimente precum sos de mere sau gem de fructe. Amestecați ușor granulele în alimentul moale, creând un amestec de granule și aliment moale. Administrați amestecul prin

intermediul unei sonde de gastrostomă, al unei sonde nazogastrice sau al unei sonde de gastrostomă-jejunostomă utilizând o seringă cu vârf tip cateter. Înainte de administrarea PROCYSBI: eliberați butonul sondei de gastrostomă și atașați sonda de hrănire. Spălați cu 5 ml de apă pentru a curăța butonul. Extrageți amestecul în seringă. Se recomandă un volum maxim al amestecului de 60 ml în seringă cu vârf tip cateter pentru utilizare împreună cu o sondă de hrănire dreaptă sau pentru bolus. Poziționați deschiderea seringii care conține amestecul de PROCYSBI și aliment în deschiderea sondei de hrănire și umpleți-o complet cu amestec: dacă apăsați ușor pe seringă și mențineți sonda de hrănire în poziție orizontală în timpul administrării, problemele legate de înfundare pot fi evitate. De asemenea, pentru evitarea înfundării se recomandă utilizarea unui aliment vâscos, cum este sosul de mere sau gemul de fructe, la o viteză de aproximativ 10 ml la 10 secunde până când seringă este complet goală. Repetați pasul de mai sus până la administrarea integrală a amestecului. După administrarea PROCYSBI, extrageți 10 ml suc de fructe sau apă în altă seringă și spălați sonda de gastrostomă, asigurându-vă că în aceasta nu rămân lipite urme de amestec de PROCYSBI și aliment. Dacă nu consumați amestecul imediat, îl puteți ține la frigider (2 °C – 8 °C) din momentul preparării până în momentul administrării și consuma în decurs de 2 ore de la preparare. Nu trebuie păstrat nimic din amestec mai mult de 2 ore. Adresați-vă medicului copilului dumneavoastră pentru instrucțiuni complete privind modul corect de administrare a medicamentului prin sonde de hrănire și pentru situația în care vă confrunțați cu probleme de înfundare.

Presărarea în suc de portocale sau orice suc de fructe acid sau apă

Deschideți capsulele gastrorezistente și presărați conținutul acestora (granulele) în aproximativ 100-150 ml de suc de fructe acid (precum suc de portocale sau orice suc acid) sau apă. Amestecați ușor timp de 5 minute amestecul lichid de PROCYSBI, fie amestecând într-o cană, fie agitând într-o cană acoperită (de exemplu cană cu capac și cioc) și beți amestecul. Dacă nu beți amestecul imediat, îl puteți ține la frigider (2 °C – 8 °C) din momentul preparării până în momentul administrării și consuma în decurs de 30 de minute de la preparare. Nu trebuie păstrat nimic din amestec mai mult de 30 de minute.

Administrarea unui amestec lichid prin seringă orală

Aspirați amestecul lichid într-o seringă pentru administrare și administrați-l direct în gură. Dacă nu beți amestecul imediat, îl puteți ține la frigider (2 °C – 8 °C) din momentul preparării până în momentul administrării și consuma în decurs de 30 de minute de la preparare. Nu trebuie păstrat nimic din amestec mai mult de 30 de minute.

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda sau prescrie pentru a include, pe lângă cisteamină, unul sau mai multe suplimente pentru înlocuirea pierderilor importante de electroliți prin rinichi. Este important să luați aceste suplimente, așa cum ați fost instruit de către medic. Dacă au fost omise mai multe doze de suplimente sau dacă apar stări de slăbiciune sau somnolență, contactați-vă medicul pentru instrucțiuni.

Sunt necesare analize de sânge periodice pentru măsurarea cantității de cistină din globulele albe din sânge și/sau concentrației de cisteamină din sânge, care să ajute la determinarea dozei corecte de PROCYSBI. Dumneavoastră sau medicul dumneavoastră va programa aceste analize de sânge. Probele pentru aceste analize trebuie obținute la 12,5 ore după administrarea dozei de seară în ziua anterioară și, prin urmare, la 30 de minute după administrarea dozei din dimineața următoare. Pentru ca dumneavoastră sau medicul dumneavoastră să poată stabili dozele necesare de suplimente, sunt necesare și analize periodice de sânge și urină care să determine cantitățile celor mai importanți electroliți pentru organism.

Dacă luați mai mult PROCYSBI decât trebuie

Dacă ați luat mai mult PROCYSBI decât trebuia, trebuie să luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră sau cu secția de urgență a spitalului. Este posibil să apară o stare de somnolență.

Dacă uitați să luați PROCYSBI

Dacă ați omis o doză de medicament, aceasta trebuie să fie luată cât mai curând posibil. Dacă însă vă amintiți de omiterea dozei cu mai puțin de 4 ore înainte de următoarea doză, renunțați la doza omisă și reveniți la schema dumneavoastră obișnuită de administrare.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse – puteți necesita tratament medical de urgență:

- reacție alergică severă (observată mai puțin frecvent): solicitați imediat asistență medicală de urgență dacă resimțiți oricare dintre semnele unei reacții alergice: urticarie; dificultăți de respirație; umflare a feței, buzelor, limbii sau a gâtului.

Dacă apare oricare dintre următoarele reacții adverse, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Dat fiind că unele dintre aceste reacții adverse sunt grave, cereți medicului dumneavoastră să vă explice semnele lor premergătoare.

Reacții adverse frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 10):

- Erupții trecătoare pe piele: spuneți imediat medicului dacă aveți o erupție pe piele. Poate fi necesară oprirea temporară a administrării PROCYSBI până la dispariția erupției de pe piele. Dacă erupția de pe piele este severă, medicul dumneavoastră poate întrerupe tratamentul cu cisteamină.
- Rezultate anormale ale testelor de sânge pentru funcția ficatului. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza aceste rezultate.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 100):

- Leziuni ale pielii, leziuni osoase și probleme articulare: tratamentul cu doze mari de cisteamină poate duce la dezvoltarea de leziuni ale pielii. Acestea includ striuri la nivelul pielii (care sunt asemănătoare vergeturilor), leziuni osoase (cum sunt fracturile), deformări osoase și probleme articulare. Examinați-vă pielea în timpul tratamentului cu acest medicament. Raportați orice modificare medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru aceste probleme.
- Număr scăzut de globule albe în sânge. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru aceasta.
- Simptome ale sistemului nervos central: unii pacienți cărora li se administrează cisteamină au prezentat convulsii, depresie și au devenit foarte somnolenți (somniațență excesivă). Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți aceste simptome.
- Probleme la nivelul stomacului și al intestinelor (gastrointestinale): pacienții cărora li se administrează cisteamină au dezvoltat ulcerații și sângerări. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați dureri de stomac sau dacă vărsați cu sânge.
- Hipertensiunea intracraniană benignă, numită și *pseudotumor cerebri*, a fost raportată în asociere cu utilizarea cisteaminei. Aceasta este o afecțiune în care fluidul care înconjoară creierul prezintă o presiune crescută. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome în timp ce luați PROCYSBI: țiuț sau șuierat în urechi, amețeli, vedere dublă, vedere încețoșată, pierdere a vederii, durere în spatele ochiului sau durere la mișcarea ochilor. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza prin examinări ale ochilor pentru a identifica și a trata această problemă în primele faze ale sale. Aceasta va ajuta la reducerea posibilității de pierdere a vederii.

Celelalte reacții adverse enumerate mai jos sunt însoțite de o estimare a frecvenței cu care pot să apară în asociere cu PROCYSBI.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- greață
- vărsături
- pierdere a poftei de mâncare
- diaree
- febră
- senzație de somn

Reacții adverse frecvente:

- dureri de cap
- encefalopatie
- durere abdominală
- dispepsie
- miros neplăcut al respirației și al corpului
- arsuri la stomac
- oboseală

Reacții adverse mai puțin frecvente:

- durere la nivelul membrului inferior
- scolioză (devierea coloanei vertebrale)
- fragilitate a oaselor
- decolorare a părului
- convulsii
- nervozitate
- halucinații
- efect asupra rinichilor manifestat prin umflare a extremităților și creștere în greutate

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează PROCYSBI

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu luați acest medicament dacă folia de sigilare a fost desfăcută de mai mult de 30 de zile. Aruncați flaconul deschis și utilizați un flacon nou.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

După deschidere, a nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se ține recipientul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține PROCYSBI

- Substanța activă este cisteamina (sub formă de mercaptamină bitartrat).
PROCYSBI 25 mg capsule gastrorezistente
Fiecare capsulă gastrorezistentă conține cisteamină 25 mg

PROCYSBI 75 mg capsule gastrorezistente
Fiecare capsulă gastrorezistentă conține cisteamină 75 mg
- Celelalte componente sunt:
 - în capsule: celuloză microcristalină, copolimer acid metacrilic - acrilat de etil (1:1), hipromeloză, talc, citrat de trietil, laurilsulfat de sodiu (vezi pct. „PROCYSBI conține sodiu”).
 - în învelișul capsulei: gelatină, dioxid de titan (E171), indigo carmin (E132).
 - în cerneala de inscripționare: șelac, povidonă (K-17), dioxid de titan (E171).

Cum arată PROCYSBI și conținutul ambalajului

- PROCYSBI 25 mg se prezintă sub formă de capsule gastrorezistente albastre (cu dimensiunea 15,9 x 5,8 mm). Capacul fără filet de culoare albastru deschis este inscripționat cu sigla „PRO” cu cerneală albă, iar corpul de culoare albastru deschis este inscripționat cu „25 mg” cu cerneală albă. Un flacon din plastic alb conține 60 de capsule. Capacul fără filet este securizat pentru copii și are o folie de sigilare. Fiecare flacon conține doi cilindri din plastic folosiți pentru protecția suplimentară împotriva aerului și umezelii.
- PROCYSBI 75 mg se prezintă sub formă de capsule gastrorezistente albastre (cu dimensiunea 21,7 x 7,6 mm). Capacul fără filet de culoare albastru închis este inscripționat cu sigla „PRO” cu cerneală albă, iar corpul de culoare albastru deschis este inscripționat cu „75 mg” cu cerneală albă. Un flacon din plastic alb conține 250 de capsule. Capacul fără filet este securizat pentru copii și are o folie de sigilare. Fiecare flacon conține trei cilindri din plastic folosiți pentru protecția suplimentară împotriva aerului și umezelii.
- Mențineți cilindrii în fiecare flacon în timpul utilizării flaconului. Cilindrii pot fi aruncați împreună cu flaconul după utilizare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE

Τηλ: + 30 210 6179763

España

Chiesi España, S.A.U.

Tel: + 34 93 494 8000

France

Chiesi S.A.S.

Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Ireland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Ísland

Chiesi Pharma AB

Sími: +46 8 753 35 20

Italia

Chiesi Italia S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 88 501 64 00

Norge

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Polska

Chiesi Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 620 1421

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

România

Chiesi Romania S.R.L.

Tel: + 40 212023642

Slovenija

Chiesi Slovenija d.o.o.

Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB

Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Κύπρος

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Τηλ: + 39 0521 2791

Sverige

Chiesi Pharma AB

Tel: +46 8 753 35 20

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

United Kingdom (Northern Ireland)

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

PROCYSBI 75 mg granule gastrorezistente PROCYSBI 300 mg granule gastrorezistente cisteamină (mercaptamină bitartrat)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este PROCYSBI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați PROCYSBI
3. Cum să luați PROCYSBI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează PROCYSBI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este PROCYSBI și pentru ce se utilizează

PROCYSBI conține substanța activă cisteamină (cunoscută și sub denumirea de mercaptamină) și se administrează pentru tratamentul cistinozei nefropatice la copii, adolescenți și adulți. Cistinoza este o boală care afectează modul în care funcționează organismul prin acumularea anormală a unui aminoacid numit cistină în diferite organe din corp, de exemplu în rinichi, ochi, mușchi, pancreas și creier. Acumularea cistinei provoacă leziuni ale rinichilor și eliminarea unor cantități excesive de glucoză, proteine și electroliți. La vârste diferite sunt afectate organe diferite.

PROCYSBI este un medicament care reacționează cu cistina pentru a reduce cantitățile acesteia în celule. Tratamentul cu cisteamină trebuie inițiat imediat după confirmarea diagnosticului de cistinoză, pentru a obține un beneficiu terapeutic maxim.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați PROCYSBI

Nu luați PROCYSBI

- dacă sunteți alergic la cisteamină (cunoscută și sub numele de mercaptamină) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la penicilamină (aceasta nu este „penicilină”, ci un medicament utilizat pentru tratamentul bolii Wilson).
- dacă alăptați.

Atenționări și precauții

Înainte să luați PROCYSBI, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- Deoarece administrarea orală de cisteamină nu previne depunerile de cristale de cistină la nivelul ochilor, trebuie să continuați să vă administrați picături de ochi cu cisteamină așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră.
- La pacienții tratați cu doze mari de cisteamină pot apărea leziuni grave la nivelul pielii. Medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze regulat pielea și oasele și să vă reducă sau să vă oprească tratamentul dacă este necesar (vezi pct. 4).

- La pacienții cărora li se administrează cisteamină pot apărea ulcere și sângerări ale stomacului și intestinelor (vezi pct. 4).
- Alte simptome intestinale care pot apărea în asociere cu cisteamina includ greață, vărsături, anorexie și dureri de stomac. Este posibil ca medicul dumneavoastră să întrerupă tratamentul sau să vă modifice doza în cazul în care acestea apar.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați orice simptome neobișnuite la nivelul stomacului sau modificări ale simptomelor la nivelul stomacului.
- În asociere cu cisteamina pot apărea simptome cum sunt convulsii, oboseală, somnolență, depresie și boli ale creierului (encefalopatie). Dacă apar astfel de simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră, care vă va ajusta doza.
- În asociere cu utilizarea cisteaminei pot apărea valori anormale ale testelor funcției ficatului sau un număr redus de globule albe în sânge (leucopenie). Medicul dumneavoastră vă va monitoriza regulat hemoleucograma și funcția ficatului.
- Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru hipertensiune intracraniană benignă (sau *pseudotumor cerebri* [PTC]) și/sau pentru inflamații ale nervului optic (papiloedem) asociate cu tratamentul cu cisteamină. Vi se vor efectua examinări regulate ale ochilor pentru identificarea acestei afecțiuni, deoarece tratamentul în primele faze ale bolii poate preveni pierderea vederii.

PROCYSBI împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. În cazul în care medicul dumneavoastră vă prescrie bicarbonat, nu îl luați în același timp cu PROCYSBI; luați bicarbonatul cu cel puțin o oră înainte sau la cel puțin o oră după administrarea medicamentului.

PROCYSBI împreună cu alimente și băuturi

Timp de cel puțin 1 oră înainte și 1 oră după ce luați PROCYSBI, încercați să evitați consumul de alimente bogate în grăsimi sau proteine, precum și orice alimente sau lichide care ar putea scădea aciditatea din stomacul dumneavoastră, cum sunt laptele sau iaurtul. Dacă acest lucru nu este posibil, puteți consuma o cantitate mică (aproximativ 100 de grame) de alimente (preferabil carbohidrați, de exemplu pâine, paste, fructe) în timpul orei de dinainte și de după administrarea PROCYSBI. Vezi și pct. 3 „Cum să luați PROCYSBI – Mod de administrare”.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să utilizați acest medicament dacă sunteți gravidă, mai ales în primul trimestru de sarcină. Înainte de a începe tratamentul, trebuie să faceți un test de sarcină și acesta trebuie să aibă un rezultat negativ, în timp ce pe parcursul tratamentului trebuie să utilizați o metodă contraceptivă adecvată. Dacă sunteți o femeie care intenționează să rămână gravidă sau rămâneți gravidă, solicitați imediat medicului dumneavoastră informații privind întreruperea tratamentului cu acest medicament, deoarece continuarea tratamentului poate fi dăunătoare pentru făt.

Nu utilizați acest medicament dacă alăptați (vezi pct. 2 la „Nu luați PROCYSBI”).

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament poate provoca somnolență. Atunci când începeți tratamentul nu trebuie să conduceți vehicule, să folosiți utilaje sau să vă angajați în alte activități periculoase până când nu cunoașteți modul în care vă afectează medicamentul.

PROCYSBI conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați PROCYSBI

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră va depinde de vârsta și greutatea dumneavoastră sau a copilului. Doza de întreținere țintă este de 1,3 g/m²/zi.

Doze

Luați acest medicament de două ori pe zi, la fiecare 12 ore. Pentru a obține beneficiile maxime de la acest medicament, încercați să evitați mesele și produsele din lapte timp de cel puțin 1 oră înainte și 1 oră după administrarea PROCYSBI. Dacă acest lucru nu este posibil, puteți consuma o cantitate mică (aproximativ 100 de grame) de alimente (preferabil carbohidrați, de exemplu pâine, paste, fructe) în timpul orei de dinainte sau de după administrarea PROCYSBI.

Este important să luați PROCYSBI în mod constant în timp.

Nu măriți și nu reduceți doza de medicament dacă nu aveți aprobarea medicului dumneavoastră.

Doza obișnuită totală nu trebuie să depășească 1,95 g/m²/zi.

Durata tratamentului

Tratamentul cu PROCYSBI trebuie continuat pe durata întregii vieți, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră.

Mod de administrare

Trebuie să luați acest medicament numai pe cale orală.

Fiecare plic trebuie utilizat o singură dată.

Pentru ca acest medicament să acționeze în mod corect, trebuie să respectați următoarele instrucțiuni:

Deschideți plicul și presărați toate granulele pe alimente (cum este sos de mere sau gem de fructe) și mâncați sau administrați prin intermediul sondelor de hrănire sau amestecați într-o băutură acidă (cum este suc de portocale sau orice suc acid) sau apă și beți. Nu zdrobiți și nu mestecați granulele.

Presărarea pe alimente

Deschideți plicul și presărați toate granulele pe aproximativ 100 de grame de alimente precum sos de mere sau gem de fructe. Amestecați ușor granulele în alimentul moale, creând un amestec de granule și aliment. Consumați întreaga cantitate de amestec. Apoi beți aproximativ 250 ml dintr-un lichid acid (precum suc de portocale sau orice suc de fructe acid) sau apă pentru a facilita înghițirea amestecului.

Dacă nu consumați amestecul imediat, îl puteți ține la frigider (2 °C – 8 °C) din momentul preparării până în momentul administrării și consuma în decurs de 2 ore de la preparare. Nu trebuie păstrat nimic din amestec mai mult de 2 ore.

Administrarea printr-o sondă de hrănire

Deschideți plicul și presărați granulele pe aproximativ 100 de grame de sos de mere sau gem de fructe. Amestecați ușor granulele în alimentul moale, creând un amestec de granule și aliment moale. Administrați amestecul prin intermediul unei sonde de gastrostomă, al unei sonde nazogastrice sau al unei sonde de gastrostomă-jejunostomă utilizând o seringă cu vârf tip cateter. Înainte de administrarea PROCYSBI: eliberați butonul sondei de gastrostomă și atașați sonda de hrănire. Spălați cu 5 ml de apă pentru a curăța butonul. Extrageți amestecul în seringă. Se recomandă un volum maxim al amestecului de 60 ml în seringă cu vârf tip cateter pentru utilizare împreună cu o sondă de hrănire dreaptă sau pentru bolus. Poziționați deschiderea seringii care conține amestecul de PROCYSBI și aliment în deschiderea sondei de hrănire și umpleți-o complet cu amestec: dacă apăsați ușor pe seringă și mențineți sonda de hrănire în

poziție orizontală în timpul administrării, problemele legate de înfundare pot fi evitate. De asemenea, pentru evitarea înfundării se recomandă utilizarea unui aliment vâscos, cum este sosul de mere sau gemul de fructe, la o viteză de aproximativ 10 ml la 10 secunde până când seringă este complet goală. Repetați pasul de mai sus până la administrarea integrală a amestecului. După administrarea PROCYSBI, extrageți 10 ml suc de fructe sau apă în altă seringă și spălați sonda de gastrostomă, asigurându-vă că în aceasta nu rămân lipite urme de amestec de PROCYSBI și aliment.

Dacă nu consumați amestecul imediat, îl puteți ține la frigider (2 °C – 8 °C) din momentul preparării până în momentul administrării și consuma în decurs de 2 ore de la preparare. Nu trebuie păstrat nimic din amestec mai mult de 2 ore.

Adresați-vă medicului copilului dumneavoastră pentru instrucțiuni complete privind modul corect de administrare a medicamentului prin sonde de hrănire și pentru situația în care vă confrunțați cu probleme de înfundare.

Presărarea în suc de portocale sau orice suc de fructe acid sau apă

Deschideți plicul și presărați granulele în aproximativ 100-150 ml de suc de fructe acid (precum suc de portocale sau orice suc acid) sau apă. Amestecați ușor timp de 5 minute amestecul lichid de PROCYSBI, fie amestecând într-o cană, fie agitând într-o cană acoperită (de exemplu cană cu capac și cioc) și beți amestecul.

Dacă nu beți amestecul imediat, îl puteți ține la frigider (2 °C – 8 °C) din momentul preparării până în momentul administrării și consuma în decurs de 30 de minute de la preparare. Nu trebuie păstrat nimic din amestec mai mult de 30 de minute.

Administrarea unui amestec lichid prin seringă orală

Aspirați amestecul lichid într-o seringă pentru administrare și administrați-l direct în gură.

Dacă nu beți amestecul imediat, îl puteți ține la frigider (2 °C – 8 °C) din momentul preparării până în momentul administrării și consuma în decurs de 30 de minute de la preparare. Nu trebuie păstrat nimic din amestec mai mult de 30 de minute.

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda sau prescrie pentru a include, pe lângă cisteamină, unul sau mai multe suplimente pentru înlocuirea pierderilor importante de electroliți prin rinichi. Este important să luați aceste suplimente, așa cum ați fost instruit de către medic. Dacă au fost omise mai multe doze de suplimente sau dacă apar stări de slăbiciune sau somnolență, contactați-vă medicul pentru instrucțiuni.

Sunt necesare analize de sânge periodice pentru măsurarea cantității de cistină din globulele albe din sânge și/sau concentrației de cisteamină din sânge, care să ajute la determinarea dozei corecte de PROCYSBI. Dumneavoastră sau medicul dumneavoastră va programa aceste analize de sânge. Probele pentru aceste analize trebuie obținute la 12,5 ore după administrarea dozei de seară în ziua anterioară și, prin urmare, la 30 de minute după administrarea dozei din dimineața următoare. Pentru ca dumneavoastră sau medicul dumneavoastră să poată stabili dozele necesare de suplimente, sunt necesare și analize periodice de sânge și urină care să determine cantitățile celor mai importanți electroliți pentru organism.

Dacă luați mai mult PROCYSBI decât trebuie

Dacă ați luat mai mult PROCYSBI decât trebuia, trebuie să luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră sau cu secția de urgență a spitalului. Este posibil să apară o stare de somnolență.

Dacă uitați să luați PROCYSBI

Dacă ați omis o doză de medicament, aceasta trebuie să fie luată cât mai curând posibil. Dacă însă vă amintiți de omiterea dozei cu mai puțin de 4 ore înainte de următoarea doză, renunțați la doza omisă și reveniți la schema dumneavoastră obișnuită de administrare.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse – puteți necesita tratament medical de urgență:

- reacție alergică severă (observată mai puțin frecvent): solicitați imediat asistență medicală de urgență dacă resimțiți oricare dintre semnele unei reacții alergice: urticarie; dificultăți de respirație; umflare a feței, buzelor, limbii sau a gâtului.

Dacă apare oricare dintre următoarele reacții adverse, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Dat fiind că unele dintre aceste reacții adverse sunt grave, cereți medicului dumneavoastră să vă explice semnele lor premergătoare.

Reacții adverse frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 10):

- Erupții trecătoare pe piele: spuneți imediat medicului dacă aveți o erupție pe piele. Poate fi necesară oprirea temporară a administrării PROCYSBI până la dispariția erupției de pe piele. Dacă erupția de pe piele este severă, medicul dumneavoastră poate întrerupe tratamentul cu cisteamină.
- Rezultate anormale ale testelor de sânge pentru funcția ficatului. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza aceste rezultate.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 100):

- Leziuni ale pielii, leziuni osoase și probleme articulare: tratamentul cu doze mari de cisteamină poate duce la dezvoltarea de leziuni ale pielii. Acestea includ striuri la nivelul pielii (care sunt asemănătoare vergeturilor), leziuni osoase (cum sunt fracturile), deformări osoase și probleme articulare. Examinați-vă pielea în timpul tratamentului cu acest medicament. Raportați orice modificare medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru aceste probleme.
- Număr scăzut de globule albe în sânge. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru aceasta.
- Simptome ale sistemului nervos central: unii pacienți cărora li se administrează cisteamină au prezentat convulsii, depresie și au devenit foarte somnolenți (somnolență excesivă). Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți aceste simptome.
- Probleme la nivelul stomacului și al intestinelor (gastrointestinale): pacienții cărora li se administrează cisteamină au dezvoltat ulcerații și sângerări. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați dureri de stomac sau dacă vărsați cu sânge.
- Hipertensiunea intracraniană benignă, numită și *pseudotumor cerebri*, a fost raportată în asociere cu utilizarea cisteaminei. Aceasta este o afecțiune în care fluidul care înconjoară creierul prezintă o presiune crescută. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome în timp ce luați PROCYSBI: țiuit sau șuierat în urechi, amețeli, vedere dublă, vedere încețoșată, pierdere a vederii, durere în spatele ochiului sau durere la mișcarea ochilor. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza prin examinări ale ochilor pentru a identifica și a trata această problemă în primele faze ale sale. Aceasta va ajuta la reducerea posibilității de pierdere a vederii.

Celelalte reacții adverse enumerate mai jos sunt însoțite de o estimare a frecvenței cu care pot să apară în asociere cu PROCYSBI.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- greață
- vărsături
- pierdere a poftei de mâncare

- diaree
- febră
- senzație de somn

Reacții adverse frecvente:

- dureri de cap
- encefalopatie
- durere abdominală
- dispepsie
- miros neplăcut al respirației și al corpului
- arsuri la stomac
- oboseală

Reacții adverse mai puțin frecvente:

- durere la nivelul membrului inferior
- scolioză (devierea coloanei vertebrale)
- fragilitate a oaselor
- decolorare a părului
- convulsii
- nervozitate
- halucinații
- efect asupra rinichilor manifestat prin umflare a extremităților și creștere în greutate

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează PROCYSBI

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe plic după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se ține plicurile în cutie pentru a fi protejate de lumină și umiditate.

Plicurile nedeschise pot fi păstrate pentru o singură perioadă de până la 4 luni fără a sta în frigider, la temperaturi sub 25°C. După aceea, medicamentul trebuie aruncat.

Fiecare plic este destinat unei singure utilizări.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține PROCYSBI

- Substanța activă este cisteamina (sub formă de mercaptamină bitartrat).
PROCYSBI 75 mg granule gastrorezistente
Fiecare plic cu granule gastrorezistente conține cisteamină 75 mg.

PROCYSBI 300 mg granule gastrorezistente

Fiecare plic cu granule gastrorezistente conține cisteamină 300 mg.

- Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină, copolimer acid metacrilic - acrilat de etil (1:1), hipromeloză, talc, citrat de trietil, laurilsulfat de sodiu (vezi pct. „PROCYSBI conține sodiu”).

Cum arată PROCYSBI și conținutul ambalajului

- PROCYSBI 75 mg se prezintă sub formă de granule gastrorezistente de culoare albă sau aproape albă. Fiecare ambalaj conține 120 plicuri.
- PROCYSBI 300 mg se prezintă sub formă de granule gastrorezistente de culoare albă sau aproape albă. Fiecare ambalaj conține 120 plicuri.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Espania

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

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.