

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PROCYSBI 25 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

PROCYSBI 75 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

PROCYSBI 25 mg zarnās šķīstošā cietā kapsula

Katra zarnās šķīstošā cietā kapsula satur 25 mg cisteamīna (*cysteaminum*) (merkaptamīna bitartrāta veidā).

PROCYSBI 75 mg zarnās šķīstošā cietā kapsula

Katra zarnās šķīstošā cietā kapsula satur 75 mg cisteamīna (*cysteaminum*) (merkaptamīna bitartrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Zarnās šķīstošā cietā kapsula.

PROCYSBI 25 mg zarnās šķīstošā cietā kapsula

3. izmēra (15,9 x 5,8 mm) gaiši zilas cietās kapsulas ar uzdruku “25 mg” baltā krāsā un gaiši zilu vāciņu ar uzdruku “PRO” baltā krāsā.

PROCYSBI 75 mg zarnās šķīstošā cietā kapsula

0. izmēra (21,7 x 7,6 mm) gaiši zilas cietās kapsulas ar uzdruku “75 mg” baltā krāsā un tumši zilu vāciņu ar uzdruku “PRO” baltā krāsā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

PROCYSBI ir indicētas diagnosticētas nefropātiskas cistinozes ārstēšanai. Pacientiem ar nefropātisku cistinozi cisteamīns samazina cistīna uzkrāšanos dažu veidu šūnās (piemēram, leukocītos, kā arī muskuļu un aknu šūnās) un, ja terapija sākta agrīni, aizkavē nieru mazspējas attīstību.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar PROCYSBI ir jāuzsāk cistinozes terapijā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Lai panāktu maksimālu terapeitisko ieguvumu, terapija ar cisteamīnu ir jāuzsāk, tiklīdz ir apstiprināta diagnoze (t. i., palielināta cistīna koncentrācija *WBC*).

Devas

Cistīna koncentrāciju baltajās asins šūnās (*white blood cells – WBC*) var noteikt dažādos veidos, piemēram, izvērtējot specifiskas *WBC* apakšgrupas (piemēram, granulocītu tests), vai ar jaukto leukocītu testu; katram testam ir atšķirīgas mērķa vērtības. Veselības aprūpes speciālistiem, pieņemot lēmumu par diagnozi un PROCYSBI devu pacientiem ar cistinozi, ir jāņem vērā testam specifiskie terapeitiskie mērķi, ko nosaka individuālās testēšanas laboratorijas. Piemēram, terapijas mērķis ir

uzturēt cistīna koncentrāciju $WBC < 1$ nmol hemicistīna/mg olbaltumvielu (nosakot ar jaukto leukocītu testu) 30 minūtes pēc devas lietošanas. Pacientiem, kuriem piemērota stabila PROCYSBI deva un kuriem nav viegli pieejama atbilstoša iestāde, kur noteikt cistīna koncentrāciju WBC , terapijas mērķim jābūt plazmas cisteamīna uzturēšanai koncentrācijā $> 0,1$ mg/l 30 minūtes pēc devas lietošanas. Mērījumam piemērotākā laika izvēle: PROCYSBI jālieto ik pēc 12 stundām. Cistīna noteikšana WBC un/vai cisteamīna noteikšana plazmā jāveic 12,5 stundas pēc iepriekšējās dienas vakara devas lietošanas, tādējādi 30 minūtes pēc sekojošās rīta devas lietošanas.

Pacientu pāreja no tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrāta cieto kapsulu lietošanas

Pacienti ar cistinozi, kuri lieto tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrātu, var pāriet uz kopējo PROCYSBI dienas devu, kas vienāda ar viņu iepriekš lietotā tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrāta kopējo dienas devu. Kopējā dienas deva jāsadala divās daļās un tā jālieto ik pēc 12 stundām. Maksimālā ieteicamā cisteamīna deva ir $1,95$ g/m² dienā. Devas, kas ir lielāka par $1,95$ g/m² dienā, lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri pāriet no tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrāta lietošanas uz PROCYSBI, reizi 2 nedēļās jānosaka cistīna līmenis WBC un pēc tam reizi 3 mēnešos, lai noteiktu optimālo devu, kā minēts iepriekš.

Pirmreizēji diagnosticēti pieaugušie pacienti

Pirmreizēji diagnosticētiem pieaugušiem pacientiem ārstēšana jāuzsāk ar 1/6 līdz 1/4 daļu plānotās PROCYSBI balstterapijas devas. Plānotā balstterapijas deva ir $1,3$ g/m² dienā, kas sadalīta divās devās, lietojot ik pēc 12 stundām (skatīt 1. tabulu tālāk). Ja panesamība ir pietiekami laba un cistīna koncentrācija WBC saglabājas > 1 nmol hemicistīna/mg olbaltumvielu (nosakot ar jaukto leukocītu testu), deva ir jāpalielina. Maksimālā ieteicamā cisteamīna deva ir $1,95$ g/m² dienā. Devas, kas ir lielāka par $1,95$ g/m² dienā, lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāļu aprakstā norādītās mērķa vērtības ir iegūtas, izmantojot jaukto leukocītu testu. Jāatzīmē, ka cistīna samazināšanās terapeitiskie mērķi ir specifiski testam, un dažādiem testiem ir specifiski terapeitiskie mērķi. Tādēļ veselības aprūpes speciālistiem ir jāņem vērā testam specifiskie terapeitiskie mērķi, ko nosaka individuālās testēšanas laboratorijas.

Pirmreizēji diagnosticēti pediatriskās populācijas pacienti

Plānoto balstterapijas devu $1,3$ g/m² dienā var aptuveni noteikt, izmantojot sekojošo tabulu, kurā ņemts vērā gan ķermeņa virsmas laukums, gan ķermeņa masa.

1. tabula. Ieteicamā deva

Ķermeņa masa kilogramos	Ieteicamā deva, mg Ik pēc 12 stundām*
0–5	200
5–10	300
11–15	400
16–20	500
21–25	600
26–30	700
31–40	800
41–50	900
> 50	1000

*Lai sasniegtu cistīna mērķa koncentrāciju WBC , var būt nepieciešama lielāka deva. Devas, kas ir lielāka par $1,95$ g/m² dienā, lietošana nav ieteicama.

Izlaistas devas

Ja deva ir izlaista, tā jālieto pēc iespējas ātrāk. Ja līdz nākamās devas lietošanas laikam ir atlicis ne vairāk par četrām stundām, aizmirstā deva jāizlaiž un zāles jālieto kā parasti. Nedrīkst lietot dubultu devu.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar sliktu panesamību

Pacienti ar sliktāku panesamību tik un tā gūst ievērojamu labumu, ja cistīna koncentrācija baltajās asins šūnās ir zemāka par 2 nmol hemicistīna/mg olbaltumvielu (nosakot ar jaukto leikocītu testu). Lai sasniegtu šo koncentrāciju, cisteamīna devu var palielināt līdz maksimālajai devai 1,95 g/m² dienā. Tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrāta 1,95 g/m² dienā devas lietošana ir bijusi saistīta ar palielinātu zāļu lietošanas pārtraukšanas gadījumu skaitu nepanesības un palielināta nevēlamo blakusparādību skaita dēļ. Ja kuņģa-zarnu trakta (KZT) simptomu vai pārejošu ādas izsitumu dēļ cisteamīns sākotnēji tiek slikti panests, terapija uz laiku ir jāpārtrauc, pēc tam tā jāatsāk ar mazāku devu, pakāpeniski palielinot to līdz atbilstošai devai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dializējami pacienti vai pacienti pēc transplantācijas

Pieredze liecina, ka dažkārt pacienti, kuriem veic dialīzi, atsevišķas cisteamīna formas panes sliktāk (piemēram, rodas vairāk nevēlamo blakusparādību). Šādiem pacientiem nepieciešama rūpīga cistīna koncentrācijas WBC kontrole.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Parasti devas pielāgošana nav nepieciešama, tomēr cistīna koncentrācija WBC ir jākontrolē.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Parasti devas pielāgošana nav nepieciešama, tomēr cistīna koncentrācija WBC ir jākontrolē.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Šīs zāles var lietot, norijot kapsulas neskartā veidā, vai arī uzberot kapsulu saturu (zarnās šķīstošās lodītes) uz ēdiena vai ievadot caur kuņģa barošanas zondi.

Kapsulas vai kapsulu saturu nedrīkst sasmalcināt vai sakošļāt.

Lietošana kopā ar ēdienu

Cisteamīna bitartrātu var lietot kopā ar skābu augļu sulu vai ūdeni.

Cisteamīna bitartrātu nedrīkst lietot kopā ar ēdienu, kas bagāts ar taukvielām vai olbaltumvielām, vai sasaldētu ēdienu, piemēram, saldējumu. Pacientiem konsekventi jāmēģina izvairīties no miltu un piena produktu lietošanas vismaz 1 stundu pirms un 1 stundu pēc PROCYSBI lietošanas. Ja atturēšanās no ēšanas šajā periodā nav iespējama, ir atļauts apēst tikai nedaudz (~ 100 gramus) ēdiena (ieteicams ogļhidrātus) stundu pirms un pēc PROCYSBI lietošanas. Būtiski, lai PROCYSBI visu laiku lietotu konsekventi un vienādi attiecībā pret uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriem pacientiem, aptuveni 6 gadus veciem un jaunākiem bērniem, kuriem pastāv aspirācijas risks, cietās kapsulas ir jāatver un to saturs jāuzber ēdienam vai jāieber šķidrumā, kas minēts 6.6. apakšpunktā.

Ieteikumus par zālēm pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, jebkuru cisteamīna (merkaptamīna) formu, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Paaugstināta jutība pret penicilamīnu.
- Barošana ar krūti.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Devas, kas ir lielāka par 1,95 g/m² dienā, lietošana nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nav pierādīts, ka iekšķīga cisteamīna lietošana novērš cistīna kristālu veidošanos acīs. Tāpēc, ja šim nolūkam tiek lietoti cisteamīna acu pilieni, to lietošana ir jāturpina.

Ja grūtniecība ir konstatēta vai tiek plānota, terapija ir rūpīgi jāapsver un pacients jābrīdina par iespējamo cisteamīna teratogēnās iedarbības risku (skatīt 4.6. apakšpunktu).

PROCYSBI kapsulas neatvērtā veidā, saistībā ar aspirācijas risku, nav atļauts lietot bērniem vecumā līdz aptuveni 6 gadiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dermatoloģija

Ir saņemti ziņojumi par nopietniem ādas bojājumiem pacientiem, kuri ārstēti ar lielām tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrāta vai citu cisteamīna sāļu devām, kas mazinājušies, samazinot cisteamīna devu. Ārstiem regulāri jākontrolē āda un kauli pacientiem, kuri saņem cisteamīnu.

Ja rodas ādas vai kaulu patoloģijas, cisteamīna deva ir jāsamazina vai tā lietošana jāpārtrauc. Ārstēšanu drīkst atsākt stingrā uzraudzībā, lietojot mazāku devu un tad lēni jāitirē, līdz tiek sasniegta atbilstoša terapeitiskā deva (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja rodas tādi smagi izsitumi uz ādas kā bullozā daudzformu eritēma vai toksiskā epidermas nekrolīze, cisteamīna lietošanu atsākt nedrīkst (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakts

Ir saņemti ziņojumi par čūlu veidošanos un asiņošanu kuņģa-zarnu traktā pacientiem, kuri saņēmuši tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrātu. Ārstiem jākontrolē, vai nerodas čūlu veidošanās vai asiņošanas pazīmes un jāinformē pacienti un/vai aprūpētāji par nopietnas kuņģa-zarnu trakta toksicitātes pazīmēm un simptomiem un rīcību, ja tie rodas.

Ar cisteamīna lietošanu saistītie kuņģa-zarnu trakta simptomi ietver slikto dūšu, vemšanu, anoreksiju un sāpes vēderā.

Ileocekālā rajona un resnās zarnas striktūras (fibrozējošā kolonopātija) pirmo reizi aprakstītas tiem pacientiem ar cistisko fibrozi, kuri saņēma lielu devu aizkuņģa dziedzera enzīmu tabletēs ar zarnās šķīstošu metakrilskābes-etilakrilāta kopolimēra pārklājumu (1:1), kas ir viena no palīgvielām PROCYSBI sastāvā. Piesardzības nolūkos, neparasti vēdera dobuma simptomi vai vēdera dobuma simptomu izmaiņas ir jāizvērtē medicīniski, lai izslēgtu fibrozējošas kolonopātijas iespējamību.

Centrālā nervu sistēma (CNS)

Tādi CNS simptomi kā krampji, letarģija, miegainība, depresija un encefalopātija ir bijuši saistīti ar cisteamīna lietošanu. Ja rodas CNS simptomi, pacients rūpīgi jāizmeklē un nepieciešamības gadījumā jāpielāgo deva. Pacienti nedrīkst veikt potenciāli bīstamas darbības, līdz ir noskaidrota cisteamīna ietekme uz garīgajām spējām (skatīt 4.7. apakšpunktu).

Leikopēnija un aknu darbības traucējumi

Cisteamīns atsevišķos gadījumos ir bijis saistīts ar atgriezenisku leikopēniju un patoloģiskiem aknu funkciju rādītājiem. Tādēļ ir jākontrolē asinsaina un aknu darbība.

Labdabīga intrakraniāla hipertensija

Saistībā ar cisteamīna bitartrāta terapiju saņemti ziņojumi par labdabīgu intrakraniālu hipertensiju (vai smadzeņu pseidoaudzēju (*pseudotumor cerebri* – PTC)) un/vai papillāru tūsku, kas izzūd, pievienojot diurētisko līdzekļu terapiju (pēcreģistrācijas pieredze ar tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrātu). Ārstiem jābrīdina pacienti par nepieciešamību ziņot par šādiem simptomiem: galvassāpēm, troksni ausīs, reiboni, slikto dūšu, redzes dubultošanos, neskaidru redzi, redzes zudumu, sāpēm aiz acs ābola

vai sāpēm, kustinot acis. Nepieciešamas periodiskas acu pārbaudes, lai agrīni konstatētu šo stāvokli un laicīgi uzsāktu ārstēšanu, lai novērstu redzes zudumu.

PROCYSBI satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nevar izslēgt, ka cisteamīns ir klīniski nozīmīgs *CYP* enzīma induktors, *P-gp* un *BCRP* inhibitors zarnu trakta līmenī, kā arī aknu metabolismā iesaistīto transportvielu (*OATP1B1*, *OATP1B3* un *OCT1*) inhibitors.

Vienlaicīga lietošana kopā ar elektrolītu un minerālvielu aizvietotājiem

Cisteamīnu var lietot kopā ar elektrolītu (izņemot bikarbonātus) un minerālvielu aizvietotājiem, kas nepieciešami Fankoni sindroma terapijai, kā arī kopā ar D vitamīnu un vairogdziedzera hormonus saturošiem līdzekļiem. Lai izvairītos no iespējamās agrākas cisteamīna atbrīvošanās, bikarbonāts ir jālieto vismaz vienu stundu pirms vai vienu stundu pēc PROCYSBI lietošanas.

Daži pacienti vienlaicīgi ar cisteamīnu ir lietojuši arī indometacīnu. Pacienti ar nieru transplantiem kopā ar cisteamīnu atļauts lietot zāles, kas paredzētas, lai novērstu transplantāta atgrūšanu.

Vienlaicīga protonu sūkņa inhibitora omeprazola un PROCYSBI lietošana *in vivo* neuzrādīja ietekmi uz cisteamīna bitartrātu iedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietes reproduktīvā vecumā jāinformē par teratogenitātes risku un tām ir jāiesaka lietot atbilstošu kontracepcijas metodi ārstēšanas kursa laikā. Pirms ārstēšanas uzsākšanas grūtniecības neesamība jāapstiprina ar negatīvu grūtniecības testu.

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par cisteamīna lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, tostarp teratogēnu iedarbību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Neārstētas cistinozes ietekme uz grūtniecību arī nav zināma. Tādēļ cisteamīna bitartrātu grūtniecības laikā, jo īpaši grūtniecības pirmajā trimestrī, nevajadzētu lietot, izņemot absolūtas nepieciešamības gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja grūtniecība ir konstatēta vai tiek plānota, terapija ir rūpīgi atkārtoti jāapsver.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai cisteamīns izdalās mātes pienā. Tomēr, ņemot vērā rezultātus, kas iegūti pētījumos ar dzīvnieku mātītēm zīdīšanas periodā un jaundzimušajiem (skatīt 5.3. apakšpunktu), sievietes, kuras lieto PROCYSBI, nedrīkst barot bērnu ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērota ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ir saņemti ziņojumi par azoospermiju vīriešu dzimuma cistinozes pacientiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Cisteamīns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Cisteamīns var izraisīt miegainību. Terapijas sākumā, kamēr zāļu ietekme uz konkrēto pacientu vēl nav zināma, veikt potenciāli bīstamas darbības nav atļauts.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Apmēram 35 % pacientu, kuri lieto tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrāta zāļu formu, var būt sagaidāmas nevēlamās blakusparādības. Šīs blakusparādības galvenokārt izpaužas kuņģa-zarnu traktā un centrālajā nervu sistēmā. Ja šīs reakcijas rodas cisteamīna terapijas sākumā, zāļu panesamības uzlabošanu var panākt, īslaicīgi pārtraucot un pēc tam pakāpeniski atsākot ārstēšanu.

Klīniskajos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija kuņģa-zarnu trakta simptomi (16 %) un tie izpaudās atsevišķu, vieglu vai vidēji smagu epizožu veidā. Attiecībā uz kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumiem (caureju un sāpēm vēderā), nevēlamo blakusparādību profils veselīgiem pētījuma dalībniekiem bija līdzīgs pacientiem novēroto nevēlamo blakusparādību profilam.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums ir definēts, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamības biežums: nevēlamā blakusparādība
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<i>Retāk:</i> leikopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	<i>Retāk:</i> anafilaktiskas reakcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<i>Ļoti bieži:</i> anoreksija
Psihiskie traucējumi	<i>Retāk:</i> nervozitāte, halucinācijas
Nervu sistēmas traucējumi	<i>Bieži:</i> galvassāpes, encefalopātija
	<i>Retāk:</i> miegainība, krampji
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<i>Ļoti bieži:</i> vemšana, slikta dūša, caureja
	<i>Bieži:</i> sāpes vēderā, nepatīkams elpas aromāts, dispepsija, gastroenterīts
	<i>Retāk:</i> čūlas kuņģa-zarnu traktā
Ādas un zemādas audu bojājumi	<i>Bieži:</i> nepatīkams ķermeņa aromāts, izsitumi
	<i>Retāk:</i> matu krāsas izmaiņas, ādas strijas, ādas trauslums (moluskveidīgs pseidoaudzējs uz elkoņiem)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<i>Retāk:</i> locītavu hiperekstensija, sāpes kājās, <i>genu valgum</i> (ceļa locītavas ārpusvērsta deformācija), osteopēnija, kompresijas lūzums, skolioze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	<i>Retāk:</i> nefrotiskais sindroms
	<i>Ļoti bieži:</i> letargija, drudzis

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	<i>Sastopamības biežums: nevēlamā blakusparādība</i>
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<i>Bieži: astēnija</i>
Izmeklējumi	<i>Bieži: patoloģiski aknu darbības izmeklējumu rezultāti</i>

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pieredze ar PROCYSBI klīniskajos pētījumos

Klīniskajos pētījumos, kuros salīdzināja PROCYSBI ar tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrātu, vienai trešdaļai pacientu ļoti bieži bija sastopami kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi (slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā). Novēroja arī bieži sastopamus nervu sistēmas darbības traucējumus (galvassāpes, miegainību un letargiju) un bieži sastopamus vispārējus traucējumus (astēniju).

Pēcreģistrācijas pieredze ar tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrātu

Saistībā ar tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrāta lietošanu ziņots par labdabīgu intrakraniālu hipertensiju (vai smadzeņu pseidoaudzēju (PTC)) ar papillāru tūsku; ādas bojājumiem, moluskveidīgu pseidoaudzēju, ādas strijām, ādas trauslumu; locītavu hiperekstensiju, sāpēm kājās, ceļa locītavas deformāciju, osteopēniju, kompresijas lūzumiem un skoliozi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ir aprakstīti divi nefrotiskā sindroma gadījumi, ko novēroja 6 mēnešu laikā pēc terapijas sākuma. Pārtraucot terapiju, iestājās pakāpeniska atlabšana. Histoloģiskie izmeklējumi vienā gadījumā atklāja nieru allotransplantāta membranozu glomerulonefrītu, otrā – paaugstinātas jutības izraisītu intersticiālu nefrītu.

Ir aprakstīti daži Ēlersa-Danlosa (*Ehlers-Danlos*) sindromam līdzīgi gadījumi uz elkoņiem bērniem, kuri tika ilgstoši ārstēti ar lielām dažādām cisteamīnu saturošām zālēm (cisteamīna hlorhidrātu vai cisteamīnu, vai cisteamīna bitartrātu), kas visbiežāk radās pārsniedzot maksimālo devu 1,95 g/m² dienā. Dažos gadījumos šie ādas bojājumi tika saistīti ar ādas strijām un kaulu bojājumiem, ko pirmo reizi konstatēja rentgenizmeklējumu laikā. Aprakstītie kaulu bojājumi bija ceļa locītavas ārpusvērsta deformācija, sāpes kājās un hiperekstensīvas locītavas, osteopēnija, kompresijas lūzumi un skolioze. Dažos gadījumos tika veikta ādas histopatoloģiskā pārbaude, kuras rezultātā atklāja angioendoteliomatozi. Vienam pacientam vēlāk iestājās nāve no akūtas cerebrālas išēmijas ar izteiktu vaskulopātiju. Dažiem pacientiem pēc tūlītējas iedarbības cisteamīna devas samazināšanas ādas bojājumi uz elkoņiem regresēja (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Cisteamīna pārdozēšana var izraisīt progresējošu letargiju.

Pārdozēšanas gadījumā jāveic atbilstoši elpošanas un sirds-asinsvadu sistēmu darbību uzturoši pasākumi. Specifisks antidots nav zināms. Nav zināms, vai cisteamīnu iespējams izvadīt ar hemodialīzes metodi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējoši līdzekļi, aminoskābes un to atvasinājumi, ATĶ kods: A16AA04.

Cisteamīns ir vienkāršākais stabils aminoskābes cisteīna noārdīšanās produkts. Cisteamīns piedalās tiola-disulfīda mijiedarbības reakcijā lizosomās, pārvēršot cistīnu jauktā cisteīna un cisteīna-cisteamīna disulfīdā, no kuriem abi var izdalīties no lizosomas pacientiem ar cistinozi.

Veselām personām un uz cistinozi heterozigotām personām cistīna koncentrācija baltajās asinīs šūnās ir $< 0,2$ un parasti mazāk par $1 \text{ nmol hemicistīna/mg olbaltumvielu}$, nosakot ar jaukto leukocītu testu. Personām ar cistinozi cistīna koncentrācija *WBC* palielinās līdz vairāk nekā $2 \text{ nmol hemicistīna/mg olbaltumvielu}$.

Lai noteiktu adekvātu devu, šiem pacientiem tiek kontrolēta cistīna koncentrācija *WBC*, tā līmeni nosakot 30 minūtes pēc devas ieņemšanas PROCYSBI lietošanas laikā.

Pivotāls, 3. fāzes, randomizēts, krustenisks FK un FD pētījums (tas arī bija vēsturē pirmais randomizētais pētījums ar tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrātu) parādīja, ka līdzsvara koncentrācijā pacienti, kuri saņēma PROCYSBI ik pēc 12 stundām (Q12H), saglabāja salīdzināmu cistīna koncentrācijas samazinājumu *WBC*, salīdzinot ar ik pēc sešām stundām lietotu tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrātu (Q6H). Tika randomizēti četrdesmit trīs pacienti (43); ņemot vērā aprēķināto glomerulārās filtrācijas ātrumu (GFĀ) (koriģētu pēc ķermeņa virsmas laukuma) $> 30 \text{ ml/minūtē/1,73 m}^2$, tika randomizēti divdesmit septiņi (27) bērni (vecumā no 6 līdz 12 gadiem), piecpadsmit (15) pusaudži (vecumā no 12 līdz 21 gadam) un viens (1) pieaugušais ar cistinozi un normālu nieru darbību. No šiem četrdesmit trīs (43) pacientiem divi (2) - brālis un māsa - pirmā krusteniskā perioda beigās izstājās vienam (1) no viņiem iepriekš plānotas operācijas dēļ; četrdesmit viens (41) pacients pabeidza protokolu. Divi (2) pacienti tika izslēgti no pirmsprotokola analīzes, jo viņu cistīna koncentrācija *WBC* tūlītējas iedarbības cisteamīna lietošanas laikā palielinājās virs $2 \text{ nmol hemicistīna/mg olbaltumvielu}$. Trīsdesmit deviņi (39) pacienti tika iekļauti galīgajā primārajā protokolam atbilstošā (*per protocol*) efektivitātes analīzē.

3. tabula. Cistīna koncentrācijas *WBC* salīdzinājums pēc tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrāta un PROCYSBI lietošanas

Saskaņā ar protokolu ārstētā (PP) populācija (n=39)		
	Tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrāts	PROCYSBI
Cistīna koncentrācija <i>WBC</i> (MKM vidējā vērtība ± SK) nmol hemicistīna/mg olbaltumvielu*	0,44 ± 0,05	0,51 ± 0,05
Ārstēšanas efekts (MKM vidējā vērtība ± SK; 95,8 % TI; p-vērtība)	0,08 ± 0,03; 0,01 līdz 0,15; < 0,0001	
Visi vērtējamie pacienti (ITT-populācija) (n=41)		
	Tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrāts	PROCYSBI
Cistīna koncentrācija <i>WBC</i> (MKM vidējā vērtība± SK) nmol hemicistīna/mg olbaltumvielu*	0,74 ± 0,14	0,53 ± 0,14
Ārstēšanas efekts (MKM vidējā vērtība ± SK; 95,8 % TI; p-vērtība)	-0,21 ± 0,14; -0,48 līdz 0,06; < 0,001	

*Nosakot ar jaukto leukocītu testu

Četrdesmit no četrdesmit viena (40/41) pacienta, kuri pabeidza dalību pivotālajā 3. fāzes pētījumā, uzsāka dalību prospektīvā pētījumā ar PROCYSBI, kas turpinājās līdz laikam, kad ārstējošais ārsts vairs nevarēja parakstīt viņiem PROCYSBI. Šajā pētījumā cistīna koncentrācija *WBC*, nosakot ar jaukto leukocītu testu, vienmēr bija vidēji zem optimālās kontroles < 1 nmol hemicistīna/mg olbaltumvielu. Aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aGFĀ) pētījuma populācijā laika gaitā palika nemainīgs.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Salīdzinot ar tūlītējas iedarbības cisteamīnu, relatīvā biopieejamība ir apmēram 125 %.

Ēdiena uzņemšana samazina PROCYSBI uzsūkšanos, lietojot to 30 minūtes pirms devas (apmēram 35 % iedarbības samazinājums) un 30 minūtes pēc devas (iedarbības samazinājums apmēram par 16 % vai 45 %, attiecīgi neatvērtas vai atvērtas kapsulas lietošanas gadījumā). Ēdiena uzņemšana divas stundas pēc zāļu lietošanas neietekmēja PROCYSBI uzsūkšanos.

Izkliede

In vitro cisteamīna saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām, galvenokārt albumīnu, ir apmēram 54 %, neatkarīgi no zāļu koncentrācijas plazmā virs terapeitiskās darbības diapazona.

Biotransformācija

Četriem pacientiem eliminētais neizmainītais cisteamīns urīnā bija robežās no 0,3 līdz 1,7 % no kopējās zāļu dienas devas; lielākā daļa cisteamīna tiek izvadīta sulfāta veidā.

In vitro dati liecina, ka cisteamīna bitartrātu, iespējams, metabolizē vairāki CYP enzīmi, tostarp CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP2E1. Eksperimentālajos apstākļos CYP2A6 un CYP3A4 nebija iesaistīti cisteamīna bitartrāta metabolismā.

Eliminācija

Cisteamīna bitartrāta terminālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 4 stundas.

In vitro cisteamīna bitartrāts nav CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 un CYP3A4 inhibitors.

In vitro: cisteamīna bitartrāts ir P-gp un OCT2 substrāts, bet nav BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 un OCT1 substrāts. Cisteamīna bitartrāts nav OAT1, OAT3 un OCT2 inhibitors.

Īpašas pacientu grupas

Cisteamīna bitartrāta farmakokinētika īpašās pacientu grupās nav pētīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Publicētajos genotoksicitātes pētījumu rezultātos par cisteamīnu ir aprakstīta hromosomu aberācijas indukcija eikariotu šūnu kultūrās. Specifiski cisteamīna pētījumi neuzrādīja mutagēnu iedarbību *Ames* testā, ne arī klastogēnu iedarbību peļu šūnu mikrokodoliņu testā. Izmantojot PROCYSBI sastāvā esošo cisteamīna bitartrātu, tika veikts baktēriju reversās mutācijas pārbaudes pētījums (“*Ames tests*”), un šajā testā cisteamīna bitartrāts neuzrādīja mutagēnu iedarbību.

Reproduktivitātes pētījumu rezultāti liecina par toksisku iedarbību uz embriju un augli (rezorbcija un bojāeja pēc implantācijas), ja cisteamīna deva ir 100 mg/kg dienā žurkām un 50 mg/kg dienā trušiem.

Ir ziņojumi par teratogēnu iedarbību, ja žurkām organoģenēzes periodā lietotā cisteamīna deva bija 100 mg/kg dienā.

Minētā deva žurkām atbilst 0,6 g/m² dienā, kas ir nedaudz mazāk nekā ieteicamā cisteamīna klīniskā balstterapijas deva – 1,3 g/m² dienā. Žurkām fertilitātes samazinājumu novēroja, ievadot 375 mg/kg lielu dienas devu. Šī deva kavē arī ķermeņa masas pieaugumu. Lietojot šādu devu, samazinās arī pēcnācēju ķermeņa masas pieaugums un izdzīvojušo skaits laktācijas periodā. Lielas cisteamīna devas laktācijas periodā izraisa dzīvnieku mātei mazuļu barošanas traucējumus. Vienreizējas zāļu devas dzīvniekiem nomāc prolaktīna sekrēciju.

Cisteamīna ievadīšana žurku jaundzimušajiem izraisīja kataraktas veidošanos.

Lielas cisteamīna devas, kas ievadītas iekšķīgi vai parenterāli, izraisa divpadsmitpirkstu zarnas čūlas žurkām un pelēm, bet ne pērtiķiem. Eksperimentāla zāļu ievadīšana izraisīja somatostatīna pazemināšanos vairākām dzīvnieku sugām. Taču tā nozīmīgums zāļu klīniskajā lietošanā nav zināms.

Ar cisteamīna bitartrāta zarnās šķīstošajām cietajām kapsulām nav veikti kancerogenitātes pētījumi.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze
Metakrilskābes-etilakrilāta kopolimērs (1:1)
Hipromeloze
Talks
Trietilcitrāts
Nātrija laurilsulfāts

Kapsulas apvalks

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Indigo karmīns (E132)

Uzdrukas tinte

Šellaka
Povidons K-17
Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.
Uzglabāšanas laiks pēc pirmās atvēršanas: 30 dienas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Pēc atvēršanas uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PROCYSBI 25 mg zarnās šķīstošā cietā kapsula

Balta 50 ml ABPE pudele ar 60 zarnās šķīstošajām cietajām kapsulām un vienu mitruma uzsūcēja (divi vienā) cilindru, un vienu skābekli absorbējošu cilindru, ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari.

Katrā pudelē ir divi plastmasas cilindri papildu aizsardzībai pret mitrumu un gaisu.

Abiem cilindriem jāpaliek pudelē tās lietošanas laikā. Cilindrus drīkst iznīcināt kopā ar pudeli pēc izlietošanas.

PROCYSBI 75 mg zarnās šķīstošā cietā kapsula

Balta 400 ml ABPE pudele ar 250 zarnās šķīstošajām cietajām kapsulām un vienu mitruma uzsūcēja (divi vienā) cilindru, un diviem skābekli absorbējošiem cilindriem, ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari.

Katrā pudelē ir trīs plastmasas cilindri papildu aizsardzībai pret mitrumu un gaisu.

Trīs cilindriem jāpaliek pudelē tās lietošanas laikā. Cilindrus drīkst iznīcināt kopā ar pudeli pēc izlietošanas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Rīkošanās ar zālēm

Uzbēršana ēdieniem

Rīta vai vakara devas kapsulas ir jāatver un to saturs jāuzber aptuveni 100 gramiem ābolu biezeņa vai augļu ievārījuma. Tās saturs rūpīgi jāiemaisa šķidrā ēdienā, veidojot cisteamīna granulu un ēdiena maisījumu. Viss maisījuma apjoms ir jāapēd. Pēc tam drīkst izdzert 250 ml vēlamā skābā dzēriena – augļu sulas (piemēram, apelsīnu sulas vai jebkuras skābas augļu sulas) vai ūdens. Maisījums ir jāapēd divu stundu laikā pēc tā pagatavošanas, un laikā no pagatavošanas brīža līdz lietošanai, to var uzglabāt ledusskapī.

Ievadīšana caur barošanas zondi

Rīta vai vakara devas kapsulas ir jāatver un to saturs jāuzber aptuveni 100 gramiem ābolu biezeņa vai augļu ievārījuma. Tās saturs rūpīgi jāiemaisa šķidrā ēdienā, veidojot cisteamīna granulu un šķidrā ēdiena maisījumu. Tad maisījums ir jāievada caur gastrostomas cauruli, nazogastrālo zondi vai gastrostomas-jejunostomas cauruli, lietojot šļirci ar katetra uzgali. Pirms PROCYSBI ievadīšanas: atspiest gastrostomas caurules pogu un pievienot barošanas zondi. Izskalot ar 5 ml ūdens, lai notīrītu pogu. Ievilkt maisījumu šļircē. Maksimālo maisījuma tilpumu 60 ml šļircē ar katetra uzgali ir ieteicams lietot ar taisnu vai bolus barošanas zondi. Ievietot PROCYSBI/ābolu biezeņa/augļu ievārījuma maisījumu saturošās šļirces atveri barošanas zondes atverē un pilnībā piepildīt ar maisījumu: ievadīšanas laikā viegli spiežot uz šļirces un turot barošanas zondi horizontāli, var palīdzēt izvairīties no nosprostojuma. Lai izvairītos no nosprostojuma, ieteicams arī izmantot viskozu pārtiku, piemēram, ābolu biezeni vai augļu ievārījumu un ievadīt ar ātrumu 10 ml ik pēc 10 sekundēm, līdz šļirce ir pilnībā iztukšota. Atkārtot iepriekš minēto darbību, līdz tiek ievadīts viss maisījums. Pēc PROCYSBI ievadīšanas ievilkt citā šļircē 10 ml augļu sulas vai ūdens un izskalot gastrostomas cauruli, lai tajā nepaliktu pielipušas ābolu biezeņa/augļu ievārījuma un granulu maisījuma daļiņas. Maisījums ir jāizlieto divu stundu laikā pēc tā pagatavošanas un, laikā no pagatavošanas brīža līdz lietošanai, tas jāuzglabā ledusskapī. Neko no maisījuma nedrīkst saglabāt.

Iebēršana apelsīnu sulā vai citā skābā augļu sulā, vai ūdenī

Rīta vai vakara devas kapsulas ir jāatver un to saturs jāieber 100 līdz 150 ml skābas augļu sulas vai ūdens. Turpmāk sniegti devas ievadīšanas varianti:

- 1. variants – šļirce: 5 minūtes rūpīgi jāmaisā, tad jāievelk dozēšanas šļircē cisteamīna granulu un skābās augļu sulas vai ūdens maisījums;

- 2. variants – krūze: 5 minūtes rūpīgi jāmaisā krūzes saturs vai 5 minūtes rūpīgi jāsakrata ar vāku noslēgtas krūzes saturs (piemēram, krūzi ar “snīpīti”). Jāizdzer cisteamīna granulū un skābās augļu sulas vai ūdens maisījums.

Maisījums ir jāizlieto (jāizdzer) 30 minūšu laikā pēc tā pagatavošanas, un, laikā no pagatavošanas brīža līdz lietošanai, to var uzglabāt ledusskapī.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 6. septembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 26. Jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PROCYSBI 75 mg zarnās šķīstošās granulas
PROCYSBI 300 mg zarnās šķīstošās granulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

PROCYSBI 75 mg zarnās šķīstošās granulas

Katra paciņa satur 75 mg cisteamīna (*cysteaminum*) (merkaptamīna bitartrāta veidā).

PROCYSBI 300 mg zarnās šķīstošās granulas

Katra paciņa satur 300 mg cisteamīna (*cysteaminum*) (merkaptamīna bitartrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Zarnās šķīstošās granulas.

Baltas vai balti pelēkas granulas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

PROCYSBI ir indicētas diagnosticētas nefropātiskas cistinozes ārstēšanai. Pacientiem ar nefropātisku cistinozi cisteamīns samazina cistīna uzkrāšanos dažu veidu šūnās (piemēram, leukocītos, kā arī muskuļu un aknu šūnās) un, ja terapija sāka agrīni, aizkavē nieru mazspējas attīstību.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar PROCYSBI ir jāuzsāk cistinozes terapijā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Lai panāktu maksimālu terapeitisko ieguvumu, terapija ar cisteamīnu ir jāuzsāk, tiklīdz ir apstiprināta diagnoze (t. i., palielināta cistīna koncentrācija *WBC*).

Devas

Cistīna koncentrāciju baltajās asins šūnās (*white blood cells* – *WBC*) var noteikt dažādos veidos, piemēram, izvērtējot specifiskas *WBC* apakšgrupas (piemēram, granulocītu tests), vai ar jaukto leukocītu testu; katram testam ir atšķirīgas mērķa vērtības. Veselības aprūpes speciālistiem, pieņemot lēmumu par diagnozi un PROCYSBI devu pacientiem ar cistinozi, ir jāņem vērā testam specifiskie terapeitiskie mērķi, ko nosaka individuālās testēšanas laboratorijas. Piemēram, terapijas mērķis ir uzturēt cistīna koncentrāciju *WBC* < 1 nmol hemicistīna/mg olbaltumvielu (nosakot ar jaukto leukocītu testu) 30 minūtes pēc devas lietošanas. Pacientiem, kuriem piemērota stabila PROCYSBI deva un kuriem nav viegli pieejama atbilstoša iestāde, kur noteikt cistīna koncentrāciju *WBC*, terapijas mērķim jābūt plazmas cisteamīna uzturēšanai koncentrācijā > 0,1 mg/l 30 minūtes pēc devas lietošanas. Mērījumam piemērotākā laika izvēle: PROCYSBI jālieto ik pēc 12 stundām. Cistīna noteikšana *WBC* un/vai cisteamīna noteikšana plazmā jāveic 12,5 stundas pēc iepriekšējās dienas vakara devas lietošanas, tādējādi 30 minūtes pēc sekojošās rīta devas lietošanas.

Pacientu pāreja no tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrāta cieto kapsulu lietošanas

Pacienti ar cistinozi, kuri lieto tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrātu, var pāriet uz kopējo PROCYSBI dienas devu, kas vienāda ar viņu iepriekš lietotā tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrāta kopējo dienas devu. Kopējā dienas deva jāsadala divās daļās un tā jālieto ik pēc 12 stundām. Maksimālā ieteicamā cisteamīna deva ir 1,95 g/m² dienā. Devas, kas ir lielāka par 1,95 g/m² dienā, lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri pāriet no tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrāta lietošanas uz PROCYSBI, reizi 2 nedēļās jānosaka cistīna līmenis *WBC* un pēc tam reizi 3 mēnešos, lai noteiktu optimālo devu, kā minēts iepriekš.

Pirmreizēji diagnosticēti pieaugušie pacienti

Pirmreizēji diagnosticētiem pieaugušiem pacientiem ārstēšana jāuzsāk ar 1/6 līdz 1/4 daļu plānotās PROCYSBI balstterapijas devas. Plānotā balstterapijas deva ir 1,3 g/m² dienā, kas sadalīta divās devās, lietojot ik pēc 12 stundām (skatīt 1. tabulu tālāk). Ja panesamība ir pietiekami laba un cistīna koncentrācija *WBC* saglabājas > 1 nmol hemicistīna/mg olbaltumvielu (nosakot ar jaukto leukocītu testu), deva ir jāpalielina. Maksimālā ieteicamā cisteamīna deva ir 1,95 g/m² dienā. Devas, kas ir lielāka par 1,95 g/m² dienā, lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāļu aprakstā norādītās mērķa vērtības ir iegūtas, izmantojot jaukto leukocītu testu. Jāatzīmē, ka cistīna samazināšanās terapeitiskie mērķi ir specifiski testam, un dažādiem testiem ir specifiski terapeitiskie mērķi. Tādēļ veselības aprūpes speciālistiem ir jāņem vērā testam specifiskie terapeitiskie mērķi, ko nosaka individuālās testēšanas laboratorijas.

Pirmreizēji diagnosticēti pediatriskās populācijas pacienti

Plānoto balstterapijas devu 1,3 g/m² dienā var aptuveni noteikt, izmantojot sekojošo tabulu, kurā ņemts vērā gan ķermeņa virsmas laukums, gan ķermeņa masa.

1. tabula. Ieteicamā deva

Ķermeņa masa kilogramos	Ieteicamā deva, mg Ik pēc 12 stundām*
0–5	200
5–10	300
11–15	400
16–20	500
21–25	600
26–30	700
31–40	800
41–50	900
> 50	1000

*Lai sasniegtu cistīna mērķa koncentrāciju *WBC*, var būt nepieciešama lielāka deva. Devas, kas ir lielāka par 1,95 g/m² dienā, lietošana nav ieteicama.

Lai sasniegtu mērķa uzturošo devu, var apsvērt PROCYSBI 25 mg zarnās šķīstošo kapsulu lietošanu.

Izlaistas devas

Ja deva ir izlaista, tā jālieto pēc iespējas ātrāk. Ja līdz nākamās devas lietošanas laikam ir atlicis ne vairāk par četrām stundām, aizmirstā deva jāizlaiž un zāles jālieto kā parasti. Nedrīkst lietot dubultu devu.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar sliktu panesamību

Pacienti ar sliktāku panesamību tik un tā gūst ievērojamu labumu, ja cistīna koncentrācija baltajās asins šūnās ir zemāka par 2 nmol hemicistīna/mg olbaltumvielu (nosakot ar jaukto leukocītu testu). Lai sasniegtu šo koncentrāciju, cisteamīna devu var palielināt līdz maksimālajai devai 1,95 g/m² dienā. Tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrāta 1,95 g/m² dienā devas lietošana ir bijusi saistīta ar palielinātu

zāļu lietošanas pārtraukšanas gadījumu skaitu nepanesības un palielināta nevēlamo blakusparādību skaita dēļ. Ja kuņģa-zarnu trakta (KZT) simptomu vai pārejošu ādas izsitumu dēļ cisteamīns sākotnēji tiek slikti panests, terapija uz laiku ir jāpārtrauc, pēc tam tā jāatsāk ar mazāku devu, pakāpeniski palielinot to līdz atbilstošai devai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dializējami pacienti vai pacienti pēc transplantācijas

Pieredze liecina, ka dažkārt pacienti, kuriem veic dialīzi, atsevišķas cisteamīna formas panes sliktāk (piemēram, rodas vairāk nevēlamo blakusparādību). Šādiem pacientiem nepieciešama rūpīga cistīna koncentrācijas *WBC* kontrole.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Parasti devas pielāgošana nav nepieciešama, tomēr cistīna koncentrācija *WBC* ir jākontrolē.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Parasti devas pielāgošana nav nepieciešama, tomēr cistīna koncentrācija *WBC* ir jākontrolē.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Šīs zāles var lietot, atverot paciņu un uzberot paciņas saturu (zarnās šķīstošās lodītes) uz ēdiena vai ieberot dzērienā vai ievadot caur kuņģa barošanas zondi.

Granulas nedrīkst sasmalcināt vai sakošļāt, jo tas ietekmē zarnās šķīstošo apvalku.

Lietošana kopā ar ēdienu

Cisteamīna bitartrātu var lietot kopā ar skābu augļu sulu vai ūdeni.

Cisteamīna bitartrātu nedrīkst lietot kopā ar ēdienu, kas bagāts ar taukvielām vai olbaltumvielām, vai sasaldētu ēdienu, piemēram, saldējumu. Pacienti konsekventi jāmēģina izvairīties no miltu un piena produktu lietošanas vismaz 1 stundu pirms un 1 stundu pēc PROCYSBI lietošanas. Ja atturēšanās no ēšanas šajā periodā nav iespējama, ir atļauts apēst tikai nedaudz (~ 100 gramus) ēdiena (ieteicams ogļhidrātus) stundu pirms un pēc PROCYSBI lietošanas. Būtiski, lai PROCYSBI visu laiku lietotu konsekventi un vienādi attiecībā pret uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ieteikumus par zālēm pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, jebkuru cisteamīna (merkaptamīna) formu, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Paaugstināta jutība pret penicilamīnu.
- Barošana ar krūti.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Devas, kas ir lielāka par 1,95 g/m² dienā, lietošana nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nav pierādīts, ka iekšķīga cisteamīna lietošana novērš cistīna kristālu veidošanos acīs. Tāpēc, ja šim nolūkam tiek lietoti cisteamīna acu pilieni, to lietošana ir jāturpina.

Ja grūtniecība ir konstatēta vai tiek plānota, terapija ir rūpīgi jāapsver un pacients jābrīdina par iespējamo cisteamīna teratogēnās iedarbības risku (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Dermatoloģija

Ir saņemti ziņojumi par nopietniem ādas bojājumiem pacientiem, kuri ārstēti ar lielām tūlītējās iedarbības cisteamīna bitartrāta vai citu cisteamīna sāļu devām, kas mazinājušies, samazinot cisteamīna devu. Ārstiem regulāri jākontrolē āda un kauli pacientiem, kuri saņem cisteamīnu.

Ja rodas ādas vai kaulu patoloģijas, cisteamīna deva ir jāsamazina vai tā lietošana jāpārtrauc. Ārstēšanu drīkst atsākt stingrā uzraudzībā, lietojot mazāku devu un tad lēni jātitrē, līdz tiek sasniegta atbilstoša terapeitiskā deva (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja rodas tādi smagi izsitumi uz ādas kā bullozā daudzformu eritēma vai toksiskā epidermas nekrolīze, cisteamīna lietošanu atsākt nedrīkst (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakts

Ir saņemti ziņojumi par čūlu veidošanos un asiņošanu kuņģa-zarnu traktā pacientiem, kuri saņēmuši tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrātu. Ārstiem jākontrolē, vai nerodas čūlu veidošanās vai asiņošanas pazīmes un jāinformē pacienti un/vai aprūpētāji par nopietnas kuņģa-zarnu trakta toksicitātes pazīmēm un simptomiem un rīcību, ja tie rodas.

Ar cisteamīna lietošanu saistītie kuņģa-zarnu trakta simptomi ietver slikto dūšu, vemšanu, anoreksiju un sāpes vēderā.

Ileocekālā rajona un resnās zarnas striktūras (fibrozējošā kolonopātija) pirmo reizi aprakstītas tiem pacientiem ar cistisko fibrozi, kuri saņēma lielu devu aizkuņģa dziedzera enzīmu tabletēs ar zarnās šķīstošu metakrilskābes-etilakrilāta kopolimēra pārklājumu (1:1), kas ir viena no palīgvielām PROCYSBI sastāvā. Piesardzības nolūkos, neparasti vēdera dobuma simptomi vai vēdera dobuma simptomu izmaiņas ir jāizvērtē medicīniski, lai izslēgtu fibrozējošas kolonopātijas iespējamību.

Centrālā nervu sistēma (CNS)

Tādi CNS simptomi kā krampji, letarģija, miegainība, depresija un encefalopātija ir bijuši saistīti ar cisteamīna lietošanu. Ja rodas CNS simptomi, pacients rūpīgi jāizmeklē un nepieciešamības gadījumā jāpielāgo deva. Pacienti nedrīkst veikt potenciāli bīstamas darbības, līdz ir noskaidrota cisteamīna ietekme uz garīgajām spējām (skatīt 4.7. apakšpunktu).

Leikopēnija un aknu darbības traucējumi

Cisteamīns atsevišķos gadījumos ir bijis saistīts ar atgriezenisku leikopēniju un patoloģiskiem aknu funkciju rādītājiem. Tādēļ ir jākontrolē asinsaina un aknu darbība.

Labdabīga intrakraniāla hipertensija

Saistībā ar cisteamīna bitartrāta terapiju saņemti ziņojumi par labdabīgu intrakraniālu hipertensiju (vai smadzeņu pseidoaudzēju (*pseudotumor cerebri* – PTC)) un/vai papillāru tūsku, kas izzūd, pievienojot diurētisko līdzekļu terapiju (pēcreģistrācijas pieredze ar tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrātu). Ārstiem jābrīdina pacienti par nepieciešamību ziņot par šādiem simptomiem: galvassāpēm, troksni ausīs, reiboni, slikto dūšu, redzes dubultošanos, neskaidru redzi, redzes zudumu, sāpēm aiz acs ābola vai sāpēm, kustinot acis. Nepieciešamas periodiskas acu pārbaudes, lai agrīni konstatētu šo stāvokli un laicīgi uzsāktu ārstēšanu, lai novērstu redzes zudumu.

PROCYSBI satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nevar izslēgt, ka cisteamīns ir klīniski nozīmīgs CYP enzīma induktors, P-gp un BCRP inhibitors zarnu trakta līmenī, kā arī aknu metabolismā iesaistīto transportvielu (*OATP1B1*, *OATP1B3* un *OCT1*) inhibitors.

Vienlaicīga lietošana kopā ar elektrolītu un minerālvielu aizvietotājiem

Cisteamīnu var lietot kopā ar elektrolītu (izņemot bikarbonātus) un minerālvielu aizvietotājiem, kas nepieciešami Fankoni sindroma terapijai, kā arī kopā ar D vitamīnu un vairogdziedzera hormonus saturošiem līdzekļiem. Lai izvairītos no iespējamās agrākas cisteamīna atbrīvošanās, bikarbonāts ir jālieto vismaz vienu stundu pirms vai vienu stundu pēc PROCYSBI lietošanas.

Daži pacienti vienlaicīgi ar cisteamīnu ir lietojuši arī indometacīnu. Pacientiem ar nieru transplantiem kopā ar cisteamīnu atļauts lietot zāles, kas paredzētas, lai novērstu transplantāta atgrūšanu.

Vienlaicīga protonu sūkņa inhibitora omeprazola un PROCYSBI lietošana *in vivo* neuzrādīja ietekmi uz cisteamīna bitartrātu iedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietes reproduktīvā vecumā jāinformē par teratogenitātes risku un tām ir jāiesaka lietot atbilstošu kontracepcijas metodi ārstēšanas kursa laikā. Pirms ārstēšanas uzsākšanas grūtniecības neesamība jāapstiprina ar negatīvu grūtniecības testu.

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par cisteamīna lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, tostarp teratogēnu iedarbību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Neārstētas cistinozes ietekme uz grūtniecību arī nav zināma. Tādēļ cisteamīna bitartrātu grūtniecības laikā, jo īpaši grūtniecības pirmajā trimestrī, nevajadzētu lietot, izņemot absolūtas nepieciešamības gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja grūtniecība ir konstatēta vai tiek plānota, terapija ir rūpīgi atkārtoti jāapsver.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai cisteamīns izdalās mātes pienā. Tomēr, ņemot vērā rezultātus, kas iegūti pētījumos ar dzīvnieku mātītēm zīdīšanas periodā un jaundzimušajiem (skatīt 5.3. apakšpunktu), sievietes, kuras lieto PROCYSBI, nedrīkst barot bērnu ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērota ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ir saņemti ziņojumi par azoospermiju vīriešu dzimuma cistinozes pacientiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Cisteamīns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Cisteamīns var izraisīt miegainību. Terapijas sākumā, kamēr zāļu ietekme uz konkrēto pacientu vēl nav zināma, veikt potenciāli bīstamas darbības nav atļauts.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Apmēram 35 % pacientu, kuri lieto tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrāta zāļu formu, var būt sagaidāmas nevēlamās blakusparādības. Šīs blakusparādības galvenokārt izpaužas kuņģa-zarnu traktā un centrālajā nervu sistēmā. Ja šīs reakcijas rodas cisteamīna terapijas sākumā, zāļu panesamības uzlabošanu var panākt, īslaicīgi pārtraucot un pēc tam pakāpeniski atsākot ārstēšanu.

Klīniskajos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija kuņģa-zarnu trakta simptomi (16 %) un tie izpaudās atsevišķu, vieglu vai vidēji smagu epizožu veidā. Attiecībā uz kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumiem (caureju un sāpēm vēderā), nevēlamo blakusparādību profils veselīgiem pētījuma dalībniekiem bija līdzīgs pacientiem novēroto nevēlamo blakusparādību profilam.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums ir definēts, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. *Nevēlamās blakusparādības*

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamības biežums: nevēlamā blakusparādība
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<i>Retāk:</i> leikopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	<i>Retāk:</i> anafilaktiskas reakcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<i>Ļoti bieži:</i> anoreksija
Psihiskie traucējumi	<i>Retāk:</i> nervozitāte, halucinācijas
Nervu sistēmas traucējumi	<i>Bieži:</i> galvassāpes, encefalopātija <i>Retāk:</i> miegainība, krampji
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<i>Ļoti bieži:</i> vemšana, slikta dūša, caureja <i>Bieži:</i> sāpes vēderā, nepatīkams elpas aromāts, dispepsija, gastroenterīts <i>Retāk:</i> čūlas kuņģa-zarnu traktā
Ādas un zemādas audu bojājumi	<i>Bieži:</i> nepatīkams ķermeņa aromāts, izsitumi <i>Retāk:</i> matu krāsas izmaiņas, ādas strijas, ādas trauslums (moluskveidīgs pseidoaudzējs uz elkoņiem)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<i>Retāk:</i> locītavu hiperekstensija, sāpes kājās, <i>genu valgum</i> (ceļa locītavas ārpusvērsta deformācija), osteopēnija, kompresijas lūzums, skolioze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	<i>Retāk:</i> nefrotiskais sindroms
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<i>Ļoti bieži:</i> letarģija, drudzis <i>Bieži:</i> astēnija
Izmeklējumi	<i>Bieži:</i> patoloģiski aknu darbības izmeklējumu rezultāti

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pieredze ar PROCYSBI klīniskajos pētījumos

Klīniskajos pētījumos, kuros salīdzināja PROCYSBI ar tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrātu, vienai trešdaļai pacientu ļoti bieži bija sastopami kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi (slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā). Novēroja arī bieži sastopamus nervu sistēmas darbības traucējumus (galvassāpes, miegainību un letarģiju) un bieži sastopamus vispārējus traucējumus (astēniju).

Pēcreģistrācijas pieredze ar tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrātu

Saistībā ar tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrāta lietošanu ziņots par labdabīgu intrakraniālu hipertensiju (vai smadzeņu pseidoaudzēju (PTC)) ar papillāru tūsku; ādas bojājumiem, moluskveidīgu

pseidoaudzēju, ādas strijām, ādas trauslumu; locītavu hiperekstensiju, sāpēm kājās, ceļa locītavas deformāciju, osteopēniju, kompresijas lūzumiem un skoliozi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ir aprakstīti divi nefrotiskā sindroma gadījumi, ko novēroja 6 mēnešu laikā pēc terapijas sākuma. Pārtraucot terapiju, iestājās pakāpeniska atlabšana. Histoloģiskie izmeklējumi vienā gadījumā atklāja nieru allotransplantāta membranozu glomerulonefrītu, otrā – paaugstinātas jutības izraisītu intersticiālu nefrītu.

Ir aprakstīti daži Ēlersa-Danlosa (*Ehlers-Danlos*) sindromam līdzīgi gadījumi uz elkoņiem bērniem, kuri tika ilgstoši ārstēti ar lielām dažādām cisteamīnu saturošām zālēm (cisteamīna hlorhidrātu vai cisteamīnu, vai cisteamīna bitartrātu), kas visbiežāk radās pārsniedzot maksimālo devu 1,95 g/m² dienā. Dažos gadījumos šie ādas bojājumi tika saistīti ar ādas strijām un kaulu bojājumiem, ko pirmo reizi konstatēja rentgenizmeklējumu laikā. Aprakstītie kaulu bojājumi bija ceļa locītavas ārpusvērsta deformācija, sāpes kājās un hiperekstensīvas locītavas, osteopēnija, kompresijas lūzumi un skolioze. Dažos gadījumos tika veikta ādas histopatoloģiskā pārbaude, kuras rezultātā atklāja angioendoteliomatozi. Vienam pacientam vēlāk iestājās nāve no akūtas cerebrālas išēmijas ar izteiktu vaskulopātiju. Dažiem pacientiem pēc tūlītējas iedarbības cisteamīna devas samazināšanas ādas bojājumi uz elkoņiem regresēja (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Cisteamīna pārdozēšana var izraisīt progresējošu letarģiju.

Pārdozēšanas gadījumā jāveic atbilstoši elpošanas un sirds-asinsvadu sistēmu darbību uzturoši pasākumi. Specifisks antidots nav zināms. Nav zināms, vai cisteamīnu iespējams izvadīt ar hemodialīzes metodi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējoši līdzekļi, aminoskābes un to atvasinājumi, ATĶ kods: A16AA04.

Cisteamīns ir vienkāršākais stabils aminoskābes cisteīna noārdīšanās produkts. Cisteamīns piedalās tiola-disulfīda mijiedarbības reakcijā lizosomās, pārvēršot cistīnu jauktā cisteīna un cisteīna-cisteamīna disulfīdā, no kuriem abi var izdalīties no lizosomas pacientiem ar cistinozi.

Veselām personām un uz cistinozi heterozigotām personām cistīna koncentrācija baltajās asinīs šūnās ir < 0,2 un parasti mazāk par 1 nmol hemicistīna/mg olbaltumvielu, nosakot ar jaukto leukocītu testu. Personām ar cistinozi cistīna koncentrācija *WBC* palielinās līdz vairāk nekā 2 nmol hemicistīna/mg olbaltumvielu.

Lai noteiktu adekvātu devu, šiem pacientiem tiek kontrolēta cistīna koncentrācija *WBC*, tā līmeni nosakot 30 minūtes pēc devas ieņemšanas PROCYSBI lietošanas laikā.

Pivotāls, 3. fāzes, randomizēts, krustenisks FK un FD pētījums (tas arī bija vēsturē pirmais randomizētais pētījums ar tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrātu) parādīja, ka līdzsvara koncentrācijā pacienti, kuri saņēma PROCYSBI ik pēc 12 stundām (Q12H), saglabāja salīdzināmu

cistīna koncentrācijas samazinājumu *WBC*, salīdzinot ar ik pēc sešām stundām lietotu tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrātu (Q6H). Tika randomizēti četrdesmit trīs pacienti (43); ņemot vērā aprēķināto glomerulārās filtrācijas ātrumu (GFĀ) (koriģētu pēc ķermeņa virsmas laukuma) $> 30 \text{ ml/minūtē/1,73 m}^2$, tika randomizēti divdesmit septiņi (27) bērni (vecumā no 6 līdz 12 gadiem), piecpadsmit (15) pusaudži (vecumā no 12 līdz 21 gadam) un viens (1) pieaugušais ar cistinozi un normālu nieru darbību. No šiem četrdesmit trīs (43) pacientiem divi (2) - brālis un māsa - pirmā krusteniskā perioda beigās izstājās vienam (1) no viņiem iepriekš plānotas operācijas dēļ; četrdesmit viens (41) pacients pabeidza protokolu. Divi (2) pacienti tika izslēgti no pirmsprotokola analīzes, jo viņu cistīna koncentrācija *WBC* tūlītējas iedarbības cisteamīna lietošanas laikā palielinājās virs $2 \text{ nmol hemicistīna/mg olbaltumvielu}$. Trīsdesmit deviņi (39) pacienti tika iekļauti galīgajā primārajā protokolam atbilstošā (*per protocol*) efektivitātes analīzē.

3. tabula. Cistīna koncentrācijas *WBC* salīdzinājums pēc tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrāta un PROCYSBI lietošanas

Saskaņā ar protokolu ārstētā (PP) populācija (n=39)		
	Tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrāts	PROCYSBI
Cistīna koncentrācija <i>WBC</i> (MKM vidējā vērtība ± SK) nmol hemicistīna/mg olbaltumvielu*	0,44 ± 0,05	0,51 ± 0,05
Ārstēšanas efekts (MKM vidējā vērtība ± SK; 95,8 % TI; p-vērtība)	0,08 ± 0,03; 0,01 līdz 0,15; < 0,0001	
Visi vērtējamie pacienti (ITT-populācija) (n=41)		
	Tūlītējas iedarbības cisteamīna bitartrāts	PROCYSBI
Cistīna koncentrācija <i>WBC</i> (MKM vidējā vērtība± SK) nmol hemicistīna/mg olbaltumvielu*	0,74 ± 0,14	0,53 ± 0,14
Ārstēšanas efekts (MKM vidējā vērtība ± SK; 95,8 % TI; p-vērtība)	-0,21 ± 0,14; -0,48 līdz 0,06; < 0,001	

*Nosakot ar jaukto leukocītu testu

Četrdesmit no četrdesmit viena (40/41) pacienta, kuri pabeidza dalību pivotālajā 3. fāzes pētījumā, uzsāka dalību prospektīvā pētījumā ar PROCYSBI, kas turpinājās līdz laikam, kad ārstējošais ārsts vairs nevarēja parakstīt viņiem PROCYSBI. Šajā pētījumā cistīna koncentrācija *WBC*, nosakot ar jaukto leukocītu testu, vienmēr bija vidēji zem optimālās kontroles $< 1 \text{ nmol hemicistīna/mg olbaltumvielu}$. Aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aGFĀ) pētījuma populācijā laika gaitā palika nemainīgs.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Salīdzinot ar tūlītējas iedarbības cisteamīnu, relatīvā biopieejamība ir apmēram 125 %.

Ēdiena uzņemšana samazina PROCYSBI uzsūkšanos, lietojot to 30 minūtes pirms devas (apmēram 35 % iedarbības samazinājums) un 30 minūtes pēc devas (iedarbības samazinājums apmēram par 16 % vai 45 %, attiecīgi neatvērtas vai atvērtas kapsulas lietošanas gadījumā). Ēdiena uzņemšana divas stundas pēc zāļu lietošanas neietekmēja PROCYSBI uzsūkšanos.

Izkliede

In vitro cisteamīna saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām, galvenokārt albumīnu, ir apmēram 54 %, neatkarīgi no zāļu koncentrācijas plazmā virs terapeitiskās darbības diapazona.

Biotransformācija

Četriem pacientiem eliminētais neizmainītais cisteamīns urīnā bija robežās no 0,3 līdz 1,7 % no kopējās zāļu dienas devas; lielākā daļa cisteamīna tiek izvadīta sulfāta veidā.

In vitro dati liecina, ka cisteamīna bitartrātu, iespējams, metabolizē vairāki CYP enzīmi, tostarp CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP2E1. Eksperimentālajos apstākļos CYP2A6 un CYP3A4 nebija iesaistīti cisteamīna bitartrāta metabolismā.

Eliminācija

Cisteamīna bitartrāta terminālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 4 stundas.

In vitro cisteamīna bitartrāts nav CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 un CYP3A4 inhibitors.

In vitro: cisteamīna bitartrāts ir P-gp un OCT2 substrāts, bet nav BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 un OCT1 substrāts. Cisteamīna bitartrāts nav OAT1, OAT3 un OCT2 inhibitors.

Īpašas pacientu grupas

Cisteamīna bitartrāta farmakokinētika īpašās pacientu grupās nav pētīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Publicētajos genotoksitātes pētījumu rezultātos par cisteamīnu ir aprakstīta hromosomu aberācijas indukcija eikariotu šūnu kultūrās. Specifiski cisteamīna pētījumi neuzrādīja mutagēnu iedarbību *Ames* testā, ne arī klastogēnu iedarbību peļu šūnu mikrokodoliņu testā. Izmantojot PROCYSBI sastāvā esošo cisteamīna bitartrātu, tika veikts baktēriju reversās mutācijas pārbaudes pētījums ("*Ames tests*"), un šajā testā cisteamīna bitartrāts neuzrādīja mutagēnu iedarbību.

Reproduktivitātes pētījumu rezultāti liecina par toksisku iedarbību uz embriju un augli (rezorbcija un bojāeja pēc implantācijas), ja cisteamīna deva ir 100 mg/kg dienā žurkām un 50 mg/kg dienā trušiem. Ir ziņojumi par teratogēnu iedarbību, ja žurkām organoģenēzes periodā lietotā cisteamīna deva bija 100 mg/kg dienā.

Minētā deva žurkām atbilst $0,6 \text{ g/m}^2$ dienā, kas ir nedaudz mazāk nekā ieteicamā cisteamīna klīniskā balstterapijas deva – $1,3 \text{ g/m}^2$ dienā. Žurkām fertilitātes samazinājumu novēroja, ievadot 375 mg/kg lielu dienas devu. Šī deva kavē arī ķermeņa masas pieaugumu. Lietojot šādu devu, samazinās arī pēcnācēju ķermeņa masas pieaugums un izdzīvojušo skaits laktācijas periodā. Lielas cisteamīna devas laktācijas periodā izraisa dzīvnieku mātiņai mazuļu barošanas traucējumus. Vienreizējas zāļu devas dzīvniekiem nomāc prolaktīna sekrēciju.

Cisteamīna ievadīšana žurku jaundzimušajiem izraisīja kataraktas veidošanos.

Lielas cisteamīna devas, kas ievadītas iekšķīgi vai parenterāli, izraisa divpadsmitpirkstu zarnas čūlas žurkām un pelēm, bet ne pērtiķiem. Eksperimentāla zāļu ievadīšana izraisīja somatostatīna pazemināšanos vairākām dzīvnieku sugām. Taču tā nozīmīgums zāļu klīniskajā lietošanā nav zināms.

Ar cisteamīna bitartrāta zarnās šķīstošajām cietajām kapsulām nav veikti kancerogenitātes pētījumi.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze
Metakrilskābes-etilakrilāta kopolimērs (1:1)
Hipromeloze
Talks
Trietilcitrāts
Nātrija laurilsulfāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Neatvērtas paciņas vienu reizi var uzglabāt līdz 4 mēnešiem ilgu periodu temperatūrā līdz 25°C, sargājot no gaismas un mitruma, un pēc tam zāles ir jāizmet.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt paciņas ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Glabāšanas laikā zāles var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) vienu 4 mēnešus ilgu periodu (skatīt 6.3. apakšpunktu).

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Paciņas veido daudzslāņu folija: polietilēna tereftalāts, alumīnijs un zema blīvuma polietilēns (ZBPE).

Iepakojumā ir 120 paciņas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Rīkošanās ar zālēm

Katra paciņa ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Uzbēršana ēdieniem

Rīta vai vakara devas paciņa ir jāatver un tās saturs jāuzber aptuveni 100 gramiem ābolu biezeņa vai augļu ievārījuma. Tās saturs rūpīgi jāiemaisa šķidrā ēdienā, veidojot cisteamīna granulu un ēdiena maisījumu. Viss maisījuma apjoms ir jāapēd. Pēc tam drīkst izdzert 250 ml vēlamā skābā dzēriena – augļu sulas (piemēram, apelsīnu sulas vai jebkuras skābas augļu sulas) vai ūdens. Maisījums ir jāapēd divu stundu laikā pēc tā pagatavošanas, un laikā no pagatavošanas brīža līdz lietošanai to var uzglabāt ledusskapī.

Ievadīšana caur barošanas zondi

Rīta vai vakara devas paciņa ir jāatver un tās saturs jāuzber aptuveni 100 gramiem ābolu biezeņa vai augļu ievārījuma. Tās saturs rūpīgi jāiemaisa šķidrā ēdienā, veidojot cisteamīna granulu un šķidrā ēdiena maisījumu. Tad maisījums ir jāievada caur gastrostomas cauruli, nazogastrālo zondi vai gastrostomas-jejunostomas cauruli, lietojot šļirci ar katetra uzgali. Pirms PROCYSBI ievadīšanas: atspiest gastrostomas caurules pogu un pievienot barošanas zondi. Izskalot ar 5 ml ūdens, lai notīrītu pogu. Ievilkt maisījumu šļircē. Maksimālo maisījuma tilpumu 60 ml šļircē ar katetra uzgali ir

ieteicams lietot ar taisnu vai bolus barošanas zondi. Ievietot PROCYSBI/ābolu biezeņa/augļu ievārījuma maisījumu saturošās šļirces atveri barošanas zondes atverē un pilnībā piepildīt ar maisījumu: ievadīšanas laikā viegli spiežot uz šļirces un turot barošanas zondi horizontāli, var palīdzēt izvairīties no nosprostošanas. Lai izvairītos no nosprostošanas, ieteicams arī izmantot viskozu pātiku, piemēram, ābolu biezeni vai augļu ievārījumu un ievadīt ar ātrumu 10 ml katrās 10 sekundēs, līdz šļirce ir pilnībā iztukšota. Atkārtot iepriekš minēto darbību, līdz tiek ievadīts viss maisījums. Pēc PROCYSBI ievadīšanas ievilkt citā šļircē 10 ml augļu sulas vai ūdens un izskalot gastrostomas cauruli, lai tajā nepaliktu pielipušas ābolu biezeņa/augļu ievārījuma un granulu maisījuma daļiņas. Maisījums ir jāizlieto divu stundu laikā pēc tā pagatavošanas un, laikā no pagatavošanas brīža līdz lietošanai, tas jāuzglabā ledusskapī. Neko no maisījuma nedrīkst saglabāt.

Iebēršana apelsīnu sulā vai citā skābā augļu sulā, vai ūdenī

Rīta vai vakara devas paciņa ir jāatver un tās saturs jāieber 100 līdz 150 ml skābas augļu sulas vai ūdens. Turpmāk sniegti devas ievadīšanas varianti:

- 1. variants – šļirce: 5 minūtes rūpīgi jāmaisa, tad jāievelk dozēšanas šļircē cisteamīna granulu un skābās augļu sulas vai ūdens maisījums;
- 2. variants – krūze: 5 minūtes rūpīgi jāmaisa krūzes saturs vai 5 minūtes rūpīgi jāsakrata ar vāku noslēgtas krūzes saturs (piemēram, krūzi ar “snīpīti”). Jāizdzer cisteamīna granulu un skābās augļu sulas vai ūdens maisījums.

Maisījums ir jāizlieto (jāizdzer) 30 minūšu laikā pēc tā pagatavošanas, un laikā no pagatavošanas brīža līdz lietošanai to var uzglabāt ledusskapī.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 6. septembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 26. Jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

PROCYSBI 25 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
cysteaminum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 25 mg cisteamīna (merkaptamīna bitartrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Zarnās šķīstošā cietā kapsula

60 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Jāiznīcina pēc 30 dienām kopš folijas aizdares atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Pēc atvēršanas uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/861/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

PROCYSBI 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PROCYSBI 25 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
cysteaminum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 25 mg cisteamīna (merkaptamīna bitartrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Zarnās šķīstošā cietā kapsula

60 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Jāiznīcina pēc 30 dienām kopš folijas aizdares atvēršanas.
Atvēršanas datums:
Iznīcināšanas datums:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.
Pēc atvēršanas uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/861/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PROCYSBI 75 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
cysteaminum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 75 mg cisteamīna (merkaptamīna bitartrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Zarnās šķīstošā cietā kapsula

250 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Jāiznīcina pēc 30 dienām kopš folijas aizdares atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.
Pēc atvēršanas uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/861/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

PROCYSBI 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PROCYSBI 75 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
cysteaminum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 75 mg cisteamīna (merkaptamīna bitartrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Zarnās šķīstošā cietā kapsula

250 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Jāiznīcina pēc 30 dienām kopš folijas aizdares atvēršanas.
Atvēršanas datums:
Iznīcināšanas datums:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.
Pēc atvēršanas uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/861/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PROCYSBI 75 mg zarnās šķīstošās cietās granulas
cysteaminum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra paciņa satur 75 mg cisteamīna (merkaptamīna bitartrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Zarnās šķīstošās granulas

120 paciņas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Katra paciņa ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Nesasmalcināt vai nesakošļāt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt.
Uzglabāt paciņas ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.
Neatvērtas paciņas vienu reizi var uzglabāt līdz 4 mēnešiem ilgu periodu temperatūrā līdz 25°C, un pēc tam zāles ir jāizmet.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/861/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

PROCYSBI 75 mg granulas

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PACIŅĀ**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

PROCYSBI 75 mg zarnās šķīstošās granulas
cysteaminum

2. LIETOŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai

Tikai vienreizējai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

75 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PROCYSBI 300 mg zarnās šķīstošās granulas
cysteaminum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra paciņa satur 300 mg cisteamīna (merkaptamīna bitartrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAĶSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Zarnās šķīstošās granulas

120 paciņas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Katra paciņa ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Nesasmalcināt vai nesakošļāt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt paciņas ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.
Neatvērtas paciņas vienu reizi var uzglabāt līdz 4 mēnešiem ilgu periodu temperatūrā līdz 25°C, un pēc tam zāles ir jāizmet.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/861/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

PROCYSBI 300 mg granulas

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PACIŅĀ**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

PROCYSBI 300 mg zarnās šķīstošās granulas
cysteaminum

2. LIETOŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai

Vienreizējai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

300 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

PROCYSBI 25 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

PROCYSBI 75 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

cysteaminum (mercaptamini bitartras)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir PROCYSBI un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms PROCYSBI lietošanas
3. Kā lietot PROCYSBI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt PROCYSBI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir PROCYSBI un kādam nolūkam to lieto

PROCYSBI satur aktīvo vielu cisteamīnu (ko dēvē arī par merkaptamīnu), un to lieto nefropātiskās cistinozes ārstēšanai bērniem un pieaugušajiem. Cistinoze ir slimība, kas ietekmē organisma funkcionēšanu, dažādos orgānos, piemēram, nierēs, acīs, muskuļos, aizkuņģa dziedzerī un smadzenēs, patoloģiski uzkrājot aminoskābi cistīnu. Cistīna uzkrāšanās izraisa nieru bojājumu un pārmērīgu glikozes, olbaltumvielu un elektrolītu izdalīšanos. Dažādā vecumā tiek skarti dažādi orgāni.

PROCYSBI ir zāles, kas reaģē ar cistīnu un samazina tā daudzumu šūnās. Lai panāktu maksimālu terapeitisko ieguvumu, terapija ar cisteamīnu ir jāuzsāk iespējami drīz pēc tam, kad ir apstiprināta cistinozes diagnoze.

2. Kas Jums jāzina pirms PROCYSBI lietošanas

Nelietojiet PROCYSBI šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret cisteamīnu (ko dēvē arī par merkaptamīnu) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret penicilamīnu (tas nav penicilīns, bet zāles, kuras lieto Vilsona slimības ārstēšanai);
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms PROCYSBI lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Tā kā iekšķīgi lietojamais cisteamīns nenovērš cistīna kristālu veidošanos acīs, Jums ir jāturpina lietot ārsta nozīmētos cisteamīnu saturošus acu pilienus.
- Bērniem vecumā līdz sešiem gadiem nedrīkst dot veselas cisteamīna kapsulas, jo pastāv aizīrīšanās risks (skatīt 3. punktu „Kā lietot PROCYSBI – Lietošanas veids”).
- Pacientiem, kurus ārstē ar lielām cisteamīna devām, var rasties nopietni ādas bojājumi. Ārsts regulāri kontrolēs Jūsu ādu un kaulus un nepieciešamības gadījumā samazinās vai pārtrauks Jūsu ārstēšanu (skatīt 4. punktu).

- Pacientiem, kuri saņem cisteamīnu, var rasties kuņģa-zarnu trakta čūlas un asiņošana (skatīt 4. punktu).
- Lietojot cisteamīnu, var izpausties citi ar zarnu trakta darbību saistīti simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana, ēstgribas trūkums un sāpes vēderā. Ja tie parādās, ārsts var pārtraukt vai mainīt Jūsu lietoto devu.
- Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir neparasti vēdera simptomi vai izmaiņas vēdera simptomos.
- Lietojot cisteamīnu, var rasties tādi simptomi kā krampji, nogurums, miegainība, depresija un smadzeņu darbības traucējumi (encefalopātija). Ja parādās šādi simptomi, pastāstiet to ārstam, kurš pielāgos zāļu devu.
- Lietojot cisteamīnu, var rasties izmaiņas aknu funkcionālo analīžu rezultātos vai samazināties balto asins šūnu skaits (leikopēnija). Ārsts regulāri kontrolēs Jūsu asinsainu un aknu funkcionālo analīžu rezultātus.
- Ārsts novēros, vai Jums, saistībā ar cisteamīna lietošanu, neattīstās labdabīga intrakraniāla hipertensija (vai smadzeņu pseidoaudzējs [PTC]) un/vai redzes nerva tūska (papillāra tūska). Jums regulāri veiks acu pārbaudes, lai identificētu šo stāvokli, jo agrīna ārstēšanas uzsākšana var novērst redzes zudumu.

Citas zāles un PROCYSBI

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Ja ārsts ir parakstījis bikarbonāta lietošanu, nelietojiet to vienlaicīgi ar PROCYSBI; lietojiet bikarbonātu vismaz stundu pirms vai stundu pēc šo zāļu lietošanas.

PROCYSBI kopā ar uzturu un dzērienu

Vismaz 1 stundu pirms un 1 stundu pēc PROCYSBI lietošanas mēģiniet izvairīties no ēdieniem, kas bagāti ar taukvielām vai olbaltumvielām, kā arī jebkura ēdiena vai dzēriena, kas var samazināt skābumu kuņģī, piemēram, piena vai jogurta. Ja tas nav iespējams, varat apēst nelielu daudzumu (apmēram 100 gramus) ēdiena (vislabāk ogļhidrātus, piemēram, maizi, nūdeles, augļus) stundas laikā līdz vai pēc PROCYSBI lietošanas.

Lietojiet kapsulu kopā ar skābu dzērienu (piemēram, apelsīnu sulu vai jebkuru skābu sulu) vai ūdeni. Bērniem un pacientiem, kuriem ir apgrūtināta norīšana, skatīt 3. punktu „Kā lietot PROCYSBI – Lietošanas veids”.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja Jūs esat grūtniece, jo īpaši pirmajos trīs grūtniecības mēnešos. Pirms ārstēšanas uzsākšanas grūtniecības neesamība Jums ir jāapstiprina ar negatīvu grūtniecības testu, savukārt ārstēšanas kursa laikā Jums ir jāizmanto piemērota kontracepcijas metode. Ja Jūs esat sieviete, kura plāno grūtniecību, vai arī Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties meklējiet ārsta padomu par šo zāļu terapijas pārtraukšanu, jo tās turpināšana var būt kaitīga vēl nedzimušajam bērnam.

Nelietojiet šīs zāles, ja Jūs barojat bērnu ar krūti (skatīt 2. punktu „Nelietojiet PROCYSBI šādos gadījumos”).

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var izraisīt nelielu miegainību. Uzsākot terapiju, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli, apkalpot mehānismus vai iesaistīties citās bīstamās darbībās, līdz Jūs zināt, kā šīs zāles Jūs ietekmē.

PROCYSBI satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot PROCYSBI

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva Jums vai Jūsu bērnam būs atkarīga no Jūsu vai Jūsu bērna vecuma un ķermeņa masas. Balstterapijas mērķa deva ir 1,3 g/m² dienā.

Devu shēma

Lietojiet šīs zāles divas reizes dienā, ik pēc 12 stundām. Lai gūtu vislielāko ieguvumu no šīm zālēm, mēģiniet izvairīties no ēdiena un piena produktu lietošanas vismaz 1 stundu pirms un 1 stundu pēc PROCYSBI lietošanas. Ja tas nav iespējams, varat apēst nelielu daudzumu (apmēram 100 gramus) ēdiena (vislabāk ogļhidrātus, piemēram, maizi, nūdeles, augļus) stundas laikā līdz vai pēc PROCYSBI lietošanas.

Ir svarīgi lietot PROCYSBI visu laiku vienādi.

Bez ārsta piekrišanas nepalieliniet vai nesamaziniet zāļu devu.

Kopējā parastā deva nedrīkst pārsniegt 1,95 g/m² dienā.

Ārstēšanās ilgums

Saskaņā ar ārsta norādījumiem, ārstēšanai ar PROCYSBI jāilgst visu mūžu.

Lietošanas veids

Šīs zāles jālieto tikai iekšķīgi.

Lai nodrošinātu šo zāļu pareizu iedarbību, Jums jāievēro sekojoši norādījumi:

- Pacientiem, kuri var norīt visu kapsulu:
Norijiet kapsulu veselā veidā, kopā ar skābu dzērienu (piemēram, apelsīnu sulu vai jebkuru skābu sulu) vai ūdeni. Nesasmalciniet un nekošļājiet kapsulas vai kapsulu saturu. Bērni līdz 6 gadu vecumam var nespēt norīt zarnās šķīstošās cietās kapsulas, un viņi var aizrīties. Bērniem līdz 6 gadu vecumam PROCYSBI var dot, atverot kapsulas un uzberot to saturu uz ēdiena vai ieberot šķidrumā, kā norādīts turpmāk.
- Pacientiem, kuri nevar norīt visu kapsulu vai kuri izmanto barošanas zondi:
Uzbēršana uz ēdiena
Atveriet zarnās šķīstošās cietās kapsulas un uzberiet to saturu (granulas) aptuveni 100 gramiem ēdiena, piemēram, ābolu biezeņa vai augļu ievārījuma.
Viegli iemaisiet granulas mīkstajā ēdienā, izveidojot granulu un ēdiena maisījumu. Apēdiet visu maisījumu. Pēc tam izdzeriet aptuveni 250 ml skāba dzēriena (piemēram, apelsīnu sulas vai jebkuras skābas sulas) vai ūdens, lai atvieglotu maisījuma norīšanu.
Ja maisījumu neapēdat uzreiz, varat to atdzesēt (2°C-8°C) no pagatavošanas brīža līdz ievadīšanas brīdim un apēst 2 stundu laikā pēc pagatavošanas. Neko no maisījuma nedrīkst saglabāt ilgāk par 2 stundām.

Ievadīšana caur barošanas zondi

Atveriet zarnās šķīstošās cietās kapsulas un uzberiet to saturu (granulas) aptuveni 100 gramiem ēdiena, piemēram, ābolu biezeņa vai augļu ievārījuma. Viegli iemaisiet granulas mīkstajā ēdienā, izveidojot granulu un ēdiena maisījumu. Ievadiet maisījumu ar gastrostomas cauruli, nazogastrālo zondi vai gastrostomas-jejunostomas cauruli, lietojot šļirci ar katetra uzgali. Pirms PROCYSBI ievadīšanas: atspiediet gastrostomas caurules pogu un pievienojiet barošanas zondi. Izskalojiet ar 5 ml ūdens, lai notīrītu pogu. Ievelciet maisījumu šļircē. Maksimālo maisījuma tilpumu 60 ml šļircē ar katetra uzgali ir ieteicams lietot ar taisnu vai bolus barošanas zondi. Ievietojiet šļirci atveri, kurā ir PROCYSBI un ēdiena maisījums, barošanas zondes atverē un pilnībā piepildiet ar maisījumu: ievadīšanas laikā viegli spiežot uz šļirci un turot barošanas zondi horizontāli, var palīdzēt izvairīties no nosprostojuša. Lai izvairītos no nosprostojuša, ieteicams arī izmantot viskozu pārtiku, piemēram, ābolu biezeni vai augļu ievārījumu un ievadīt ar ātrumu 10 ml ik pēc 10 sekundēm, līdz šļirce ir pilnībā iztukšota. Atkārtojiet iepriekš minēto darbību, līdz tiek ievadīts viss maisījums. Pēc PROCYSBI ievadīšanas ievelciet citā šļircē 10 ml

augļu sulas vai ūdens un izskalojiet gastrostomas cauruli, lai tajā nepaliktu pielipušas PROCYSBI un ēdiena maisījuma daļiņas.

Ja maisījumu neizlietojat nekavējoties, varat to atdzesēt (2°C-8°C) no pagatavošanas brīža līdz ievadīšanas brīdim un izlietot 2 stundu laikā pēc pagatavošanas. Neko no maisījuma nedrīkst saglabāt ilgāk par 2 stundām.

Konsultējieties ar bērna ārstu, lai saņemtu precīzus norādījumus par to, kā pareizi ievadīt zāles caur barošanas zondēm un ko darīt nosprostojuma gadījumos.

Iebēršana apelsīnu sulā vai jebkurā skābā augļu sulā, vai ūdenī

Atveriet zarnās šķīstošās cietās kapsulas un ieberiet to saturu (granulas) uz aptuveni 100 līdz 150 ml skābas augļu sulas (piemēram, apelsīnu sulas vai jebkuras skābas sulas) vai ūdens. Viegli samaisiet PROCYSBI dzēriena maisījumu 5 minūtes, vai nu sajaucot krūzē, vai sakratot ar vāku noslēgtā krūzē (piemēram, krūzē ar “snīpīti”), un izdzeriet maisījumu.

Ja maisījumu neizdzerat nekavējoties, varat to atdzesēt (2°C-8°C) no pagatavošanas brīža līdz ievadīšanas brīdim un izdert 30 minūšu laikā pēc tā pagatavošanas. Neko no maisījuma nedrīkst saglabāt ilgāk par 30 minūtēm.

Dzērienu maisījuma ievadīšana ar šļirci iekšķīgai lietošanai

Ievelciet dzēriena maisījumu dozēšanas šļircē un ievadiet to tieši mutē.

Ja maisījumu neizlietojat nekavējoties, varat to atdzesēt (2°C-8°C) no pagatavošanas brīža līdz ievadīšanas brīdim un izlietot 30 minūšu laikā pēc pagatavošanas. Neko no maisījuma nedrīkst saglabāt ilgāk par 30 minūtēm.

Jūsu ārsts papildus cisteamīnam var ieteikt vai nozīmēt iekļaut arī vienu vai vairākus uztura bagātinātājus, lai aizstātu svarīgus caur nierēm izvadītos elektrolītus. Ir svarīgi lietot šos uztura bagātinātājus tieši tā, kā noteikts. Ja ir izlaistas vairākas uztura bagātinātāju devas, kā arī, ja rodas nespēks vai miegainība, sazinieties ar ārstu, kurš sniegs nepieciešamos norādījumus.

Lai palīdzētu noteikt precīzu PROCYSBI devu, ir būtiski veikt regulāras asins analīzes, lai noteiktu cistīna daudzumu baltajās asinīs šūnās un/vai cisteamīna koncentrāciju asinīs. Šo asins analīžu veikšanu noorganizēsiet Jūs vai ārsts. Šīs analīzes ir jāveic 12,5 stundas pēc iepriekšējā dienā lietotās vakara devas, tādējādi 30 minūtes pēc tam, kad ir lietota sekojošā rīta deva. Nepieciešamas arī regulāras asins un urīna analīzes, lai noteiktu organismā nozīmīgo elektrolītu koncentrāciju un palīdzētu ārstam precīzi pielāgot šo uztura bagātinātāju devas.

Ja esat lietojis PROCYSBI vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis PROCYSBI vairāk nekā noteikts, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu vai slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu. Jūs varat kļūt miegains.

Ja esat aizmirsis lietot PROCYSBI

Ja esat aizmirsis lietot zāļu devu, Jums tā jālieto pēc iespējas ātrāk. Tomēr, ja līdz nākamās devas lietošanas laikam ir atlicis ne vairāk par 4 stundām, aizmirsto devu izlaidiet un lietojiet zāles kā parasti.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja novērojat kādu no turpmāk minētajām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama tūlītēja medicīniska palīdzība:

- smaga alerģiska reakcija (retāk sastopama): izsauciet neatliekamo medicīnisko palīdzību, ja Jums ir kāda no šīm alerģiskas reakcijas pazīmēm: nātrene, grūtības elpot, pietūkusi seja, lūpas, mēle vai rīkle.

Ja rodas kāda no zemāk minētajām blakusparādībām, lūdzu, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Tā kā dažas minētās blakusparādības ir nopietnas, palūdziet ārstam izskaidrot to brīdinājuma pazīmes.

Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10):

- izsitumi uz ādas; nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas izsitumi uz ādas. PROCYSBI lietošana, iespējams, īslaicīgi jāpārtrauc, līdz izsitumi izzūd. Ja izsitumi izpaužas smagi, ārsts var pārtraukt ārstēšanu ar cisteamīnu;
- patoloģiski aknu funkcionālie rādītāji asins analīzēs. Ārsts Jūs novēros attiecībā uz šīm novirzēm.

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100):

- ādas bojājumi, kaulu bojājumi un problēmas ar locītavām; ārstējoties ar lielām cisteamīna devām, var rasties ādas bojājumi. Tie ietver ādas strijas (līdzīgas ādas iestiepumam), kaulu bojājumus (piemēram, lūzumus), kaulu deformācijas un problēmas ar locītavām. Zāļu lietošanas laikā sekojiet līdzi ādas stāvoklim. Ziņojiet ārstam par jebkādam izmaiņām. Ārsts Jūs novēros attiecībā uz šīm problēmām;
- samazināts balto asins šūnu skaits. Ārsts Jūs novēros attiecībā uz šīm novirzēm;
- centrālās nervu sistēmas simptomi: dažiem pacientiem, lietojot cisteamīnu, ir radušies krampji, depresija un miegainība (pārmērīga miegainība). Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas šie simptomi;
- kuņģa un zarnu darbības (gastrointestināli) traucējumi: pacientiem, lietojot cisteamīnu, ir radušās čūlas un asiņošana. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas sāpes vēderā vai asins piejaukums atvemtajā masā;
- cisteamīna lietošanas laikā ziņots par labdabīgu intrakraniālu hipertensiju, ko dēvē arī par smadzeņu pseidoaudzēju. Tas ir stāvoklis, kad ir augsts spiediens ap smadzenēm esošajā šķidrumā. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums PROCYSBI lietošanas laikā izpaužas kāds no sekojošiem simptomiem: dūcoša vai svilpjoša skaņa ausīs, reibonis, redzes dubultošanās, neskaidra redze, redzes zudums, sāpes aiz acs ābola vai sāpes, kustinot acis. Lai agrīni atklātu un ārstētu šo problēmu, ārsts Jūs kontrolēs, veicot acu pārbaudes. Tas palīdzēs mazināt redzes zuduma iespējamību.

Citas turpmāk uzskaitītās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši sastopamības biežumam, kādā tās var rasties, lietojot PROCYSBI.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10):

- slikta dūša;
- vemšana;
- ēstgribas zudums;
- caureja;
- drudzis;
- miegainība.

Biežas blakusparādības:

- galvassāpes;
- encefalopātija;
- vēdera sāpes;
- gremošanas traucējumi;
- nepatīkams elpas un ķermeņa aromāts;
- grēmas;
- nogurums.

Retākas blakusparādības:

- sāpes kājās;
- skolioze (nepareizs mugurkaula izliekums);
- kaulu trauslums;
- matu krāsas izmaiņas;
- krampji;
- nervozitāte;
- halucinācijas;
- iedarbība uz nierēm, kas izpaužas ar ekstremitāšu pietūkumu un ķermeņa masas palielināšanos.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt PROCYSBI

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles marķējuma pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nelietot šīs zāles, ja folijas aizdare bijusi atvērta vairāk nekā 30 dienas. Iznīciniet atvērto pudeli un lietojiet zāles no jaunas pudeles.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Pēc atvēršanas uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija**Ko PROCYSBI satur**

- Aktīvā viela ir cisteamīns (merkaptamīna bitartrāta veidā).
PROCYSBI 25 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
Katra zarnās šķīstošā cietā kapsula satur 25 mg cisteamīna

PROCYSBI 75 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
Katra zarnās šķīstošā cietā kapsula satur 75 mg cisteamīna
- Citas sastāvdaļas ir:
 - kapsulu saturs - mikrokristāliskā celuloze, metakrilskābes – etilakrilāta kopolimērs (1:1), hipromeloze, talks, trietilcitrāts, nātrija laurilsulfāts (skatīt punktu „PROCYSBI satur nātriju”);
 - kapsulu apvalks - želatīns, titāna dioksīds (E171), indigo karmīns (E132);
 - uzdrukāta tinte - šellaka, povidons (K-17), titāna dioksīds (E171).

PROCYSBI ārējais izskats un iepakojums

- PROCYSBI 25 mg pieejamas zilās, zarnās šķīstošās cietās kapsulās (izmērs 15,9 x 5,8 mm). Uz gaiši zilā vāciņa ar baltu tinti ir uzdrukāts “PRO” un uz gaiši zilā korpusa ar baltu tinti ir uzdrukāts “25 mg”. Baltā plastmasas pudelē ir 60 kapsulas. Vāciņš ir bērnam neatverams un

tam ir folijas aizdare. Katrā pudelē ir divi plastmasas cilindri papildu aizsardzībai pret mitrumu un gaisu.

- PROCYSBI 75 mg pieejamas zilās, zarnās šķīstošās cietās kapsulās (izmērs 21,7 x 7,6 mm). Uz tumši zilā vāciņa ar baltu tinti ir uzdrukāts “PRO” un uz gaiši zilā korpusa ar baltu tinti ir uzdrukāts “75 mg”. Baltā plastmasas pudelē ir 250 kapsulas. Vāciņš ir bērnam neatverams un tam ir folijas aizdare. Katrā pudelē ir trīs plastmasas cilindri papildu aizsardzībai pret mitrumu un gaisu.
- Cilindriem jāpaliek pudelē tās lietošanas laikā. Cilindrus drīkst iznīcināt kopā ar pudeli pēc izlietošanas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

PROCYSBI 75 mg zarnās šķīstošās granulas PROCYSBI 300 mg zarnās šķīstošās granulas

cysteaminum (mercaptamini bitartras)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir PROCYSBI un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms PROCYSBI lietošanas
3. Kā lietot PROCYSBI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt PROCYSBI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir PROCYSBI un kādam nolūkam to lieto

PROCYSBI satur aktīvo vielu cisteamīnu (ko dēvē arī par merkaptamīnu), un to lieto nefropātiskās cistinozes ārstēšanai bērniem un pieaugušajiem. Cistinoze ir slimība, kas ietekmē organisma funkcionēšanu, dažādos orgānos, piemēram, nierēs, acīs, muskuļos, aizkuņģa dziedzerī un smadzenēs, patoloģiski uzkrājot aminoskābi cistīnu. Cistīna uzkrāšanās izraisa nieru bojājumu un pārmērīgu glikozes, olbaltumvielu un elektrolītu izdalīšanos. Dažādā vecumā tiek skarti dažādi orgāni.

PROCYSBI ir zāles, kas reaģē ar cistīnu un samazina tā daudzumu šūnās. Lai panāktu maksimālu terapeitisko ieguvumu, terapija ar cisteamīnu ir jāuzsāk iespējami drīz pēc tam, kad ir apstiprināta cistinozes diagnoze.

2. Kas Jums jāzina pirms PROCYSBI lietošanas

Nelietojiet PROCYSBI šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret cisteamīnu (ko dēvē arī par merkaptamīnu) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret penicilamīnu (tas nav penicilīns, bet zāles, kuras lieto Vilsona slimības ārstēšanai);
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms PROCYSBI lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Tā kā iekšķīgi lietojamais cisteamīns nenovērš cistīna kristālu veidošanos acīs, Jums ir jāturpina lietot ārsta nozīmētos cisteamīnu saturošus acu pilienus.
- Pacientiem, kurus ārstē ar lielām cisteamīna devām, var rasties nopietni ādas bojājumi. Ārsts regulāri kontrolēs Jūsu ādu un kaulus un nepieciešamības gadījumā samazinās vai pārtrauks Jūsu ārstēšanu (skatīt 4. punktu).
- Pacientiem, kuri saņem cisteamīnu, var rasties kuņģa-zarnu trakta čūlas un asiņošana (skatīt 4. punktu).

- Lietojot cisteamīnu, var izpausties citi ar zarnu trakta darbību saistīti simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana, ēstgribas trūkums un sāpes vēderā. Ja tie parādās, ārsts var pārtraukt vai mainīt Jūsu lietoto devu.
- Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir neparasti vēdera simptomi vai izmaiņas vēdera simptomos.
- Lietojot cisteamīnu, var rasties tādi simptomi kā krampji, nogurums, miegainība, depresija un smadzeņu darbības traucējumi (encefalopātija). Ja parādās šādi simptomi, pastāstiet to ārstam, kurš pielāgos zāļu devu.
- Lietojot cisteamīnu, var rasties izmaiņas aknu funkcionālo analīžu rezultātos vai samazināties balto asins šūnu skaits (leikopēnija). Ārsts regulāri kontrolēs Jūsu asinsainu un aknu funkcionālo analīžu rezultātus.
- Ārsts novēros, vai Jums, saistībā ar cisteamīna lietošanu, neattīstās labdabīga intrakraniāla hipertensija (vai smadzeņu pseidoaudzējs [PTC]) un/vai redzes nerva tūska (papillāra tūska). Jums regulāri veiks acu pārbaudes, lai identificētu šo stāvokli, jo agrīna ārstēšanas uzsākšana var novērst redzes zudumu.

Citas zāles un PROCYSBI

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Ja ārsts ir parakstījis bikarbonāta lietošanu, nelietojiet to vienlaicīgi ar PROCYSBI; lietojiet bikarbonātu vismaz stundu pirms vai stundu pēc šo zāļu lietošanas.

PROCYSBI kopā ar uzturu un dzērienu

Vismaz 1 stundu pirms un 1 stundu pēc PROCYSBI lietošanas mēģiniet izvairīties no ēdieniem, kas bagāti ar taukvielām vai olbaltumvielām, kā arī jebkura ēdiena vai dzēriena, kas var samazināt skābumu kuņģī, piemēram, piena vai jogurta. Ja tas nav iespējams, varat apēst nelielu daudzumu (apmēram 100 gramus) ēdiena (vislabāk ogļhidrātus, piemēram, maizi, nūdeles, augļus) stundas laikā līdz vai pēc PROCYSBI lietošanas.

Skatīt arī 3. punktu „Kā lietot PROCYSBI – Lietošanas veids”.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja Jūs esat grūtniece, jo īpaši pirmajos trīs grūtniecības mēnešos. Pirms ārstēšanas uzsākšanas grūtniecības neesamība Jums ir jāapstiprina ar negatīvu grūtniecības testu, savukārt ārstēšanas kursa laikā Jums ir jāizmanto piemērota kontracepcijas metode. Ja Jūs esat sieviete, kura plāno grūtniecību, vai arī Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties meklējiet ārsta padomu par šo zāļu terapijas pārtraukšanu, jo tās turpināšana var būt kaitīga vēl nedzimušajam bērnam.

Nelietojiet šīs zāles, ja Jūs barojat bērnu ar krūti (skatīt 2. punktu „Nelietojiet PROCYSBI šādos gadījumos”).

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var izraisīt nelielu miegainību. Uzsākot terapiju, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli, apkalpot mehānismus vai iesaistīties citās bīstamās darbībās, līdz Jūs zināt, kā šīs zāles Jūs ietekmē.

PROCYSBI satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot PROCYSBI

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva Jums vai Jūsu bērnam būs atkarīga no Jūsu vai Jūsu bērna vecuma un ķermeņa masas. Balstterapijas mērķa deva ir 1,3 g/m² dienā.

Devu shēma

Lietojiet šīs zāles divas reizes dienā, ik pēc 12 stundām. Lai gūtu vislielāko ieguvumu no šīm zālēm, mēģiniet izvairīties no ēdiena un piena produktu lietošanas vismaz 1 stundu pirms un 1 stundu pēc PROCYSBI lietošanas. Ja tas nav iespējams, varat apēst nelielu daudzumu (apmēram 100 gramus) ēdiena (vislabāk ogļhidrātus, piemēram, maizi, nūdeles, augļus) stundas laikā līdz vai pēc PROCYSBI lietošanas.

Ir svarīgi lietot PROCYSBI visu laiku vienādi.

Bez ārsta piekrišanas nepalieliniet vai nesamaziniet zāļu devu.

Kopējā parastā deva nedrīkst pārsniegt 1,95 g/m² dienā.

Ārstēšanās ilgums

Saskaņā ar ārsta norādījumiem, ārstēšanai ar PROCYSBI jāilgst visu mūžu.

Lietošanas veids

Šīs zāles jālieto tikai iekšķīgi.

Katra paciņa ir lietojama tikai vienu reizi.

Lai nodrošinātu šo zāļu pareizu iedarbību, Jums jāievēro sekojoši norādījumi:

atveriet paciņu un uzberiet granulas uz ēdiena (piemēram, ābolu biezeņa vai augļu ievārījuma) un apēdiet vai ievadiet caur barošanas zondi vai sajauciet ar skābu dzērienu (piemēram, apelsīnu sulu vai jebkuru skābu sulu) vai ūdeni un izdzeriet. Nesasmalciniet vai nesakošļāiet granulas.

Uzbēršana ēdienam

Atveriet paciņu un uzberiet visas granulas uz aptuveni 100 gramiem ēdiena, piemēram, ābolu biezeņa vai augļu ievārījuma. Viegli iemaisiet granulas mīkstajā ēdienā, izveidojot granulu un ēdiena maisījumu. Apēdiet visu maisījumu. Pēc tam izdzeriet apmēram 250 ml skāba dzēriena (piemēram, apelsīnu sulas vai jebkuras skābas sulas) vai ūdens, lai atvieglotu maisījuma norīšanu.

Ja maisījumu neapēdat uzreiz, varat to atdzesēt (2°C-8°C) no pagatavošanas brīža līdz ievadīšanas brīdim un apēst 2 stundu laikā pēc pagatavošanas. Neko no maisījuma nedrīkst saglabāt ilgāk par 2 stundām.

Ievadīšana caur barošanas zondi

Atveriet paciņu un uzberiet granulas uz aptuveni 100 gramiem ābolu biezeņa vai augļu ievārījuma. Viegli iemaisiet granulas mīkstajā ēdienā, izveidojot granulu un mīksta ēdiena maisījumu. Ievadiet maisījumu ar gastrostomas cauruli, nazogastrālo zondi vai gastrostomas-jejunosomas cauruli, lietojot šļirci ar katetra uzgali. Pirms PROCYSBI ievadīšanas: atspiediet gastrostomas caurules pogu un pievienojiet barošanas zondi. Izskalojiet ar 5 ml ūdens, lai notīrītu pogu. Ievelciet maisījumu šļircē. Maksimālo maisījuma tilpumu 60 ml šļircē ar katetra uzgali ir ieteicams lietot ar taisnu vai bolus barošanas zondi. Ievietojiet šļirces atveri, kurā ir PROCYSBI un ēdiena maisījums, barošanas zondes atverē un pilnībā piepildiet ar maisījumu: ievadīšanas laikā viegli spiežot uz šļirces un turot barošanas zondi horizontāli, var palīdzēt izvairīties no nosprostošanas. Lai izvairītos no nosprostošanas, ieteicams arī izmantot viskozu ēdienu, piemēram, ābolu biezeni vai augļu ievārījumu un ievadīt ar ātrumu 10 ml ik pēc 10 sekundēm, līdz šļirce ir pilnībā iztukšota. Atkārtojiet iepriekš minēto darbību, līdz tiek ievadīts viss maisījums. Pēc PROCYSBI ievadīšanas ievelciet citā šļircē 10 ml augļu sulas vai ūdens un izskalojiet gastrostomas cauruli, lai tajā nepaliktu pielīpušas PROCYSBI un ēdiena maisījuma daļiņas.

Ja maisījumu neizlietojat nekavējoties, varat to atdzesēt (2°C-8°C) no pagatavošanas brīža līdz ievadīšanas brīdim un izlietot 2 stundu laikā pēc pagatavošanas. Neko no maisījuma nedrīkst saglabāt ilgāk par 2 stundām.

Konsultējieties ar bērna ārstu, lai saņemtu precīzus norādījumus par to, kā pareizi ievadīt zāles caur barošanas zondēm un ko darīt nosprostošanas gadījumos.

Iebēršana apelsīnu sulā vai jebkurā skābā augļu sulā, vai ūdenī

Atveriet paciņu un uzberiet granulas uz aptuveni 100 līdz 150 ml skābas augļu sulas (piemēram, apelsīnu sulas vai jebkuras skābas sulas) vai ūdens. Viegli samaisiet PROCYSBI dzēriena maisījumu 5 minūtes, vai nu sajaucot krūzē, vai sakratot ar vāku noslēgtā krūzē (piemēram, krūzē ar “snīpīti”), un izdzeriet maisījumu.

Ja maisījumu neizdzerat nekavējoties, varat to atdzesēt (2°C-8°C) no pagatavošanas brīža līdz ievadīšanas brīdim un izdzeriet 30 minūšu laikā pēc tā pagatavošanas. Neko no maisījuma nedrīkst saglabāt ilgāk par 30 minūtēm.

Dzērienu maisījuma ievadīšana ar šļirci iekšķīgai lietošanai

Ievelciet dzēriena maisījumu dozēšanas šļircē un ievadiet to tieši mutē.

Ja maisījumu neizlietojat nekavējoties, varat to atdzesēt (2°C-8°C) no pagatavošanas brīža līdz ievadīšanas brīdim un izlietot 30 minūšu laikā pēc pagatavošanas. Neko no maisījuma nedrīkst saglabāt ilgāk par 30 minūtēm.

Jūsu ārsts papildus cisteamīnam var ieteikt vai nozīmēt iekļaut arī vienu vai vairākus uztura bagātinātājus, lai aizstātu svarīgus caur nierēm izvadītos elektrolītus. Ir svarīgi lietot šos uztura bagātinātājus tieši tā, kā noteikts. Ja ir izlaistas vairākas uztura bagātinātāju devas, kā arī, ja rodas nespēks vai miegainība, sazinieties ar ārstu, kurš sniegs nepieciešamos norādījumus.

Lai palīdzētu noteikt precīzu PROCYSBI devu, ir būtiski veikt regulāras asins analīzes, lai noteiktu cistīna daudzumu baltajās asinīs šūnās un/vai cisteamīna koncentrāciju asinīs. Šo asins analīžu veikšanu noorganizēsiet Jūs vai ārsts. Šīs analīzes ir jāveic 12,5 stundas pēc iepriekšējā dienā lietotās vakara devas, tādējādi 30 minūtes pēc tam, kad ir lietota sekojošā rīta deva. Nepieciešamas arī regulāras asins un urīna analīzes, lai noteiktu organismā nozīmīgo elektrolītu koncentrāciju un palīdzētu ārstam precīzi pielāgot šo uztura bagātinātāju devas.

Ja esat lietojis PROCYSBI vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis PROCYSBI vairāk nekā noteikts, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu vai slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu. Jūs varat kļūt miegains.

Ja esat aizmirsis lietot PROCYSBI

Ja esat aizmirsis lietot zāļu devu, Jums tā jālieto pēc iespējas ātrāk. Tomēr, ja līdz nākamās devas lietošanas laikam ir atlicis ne vairāk par 4 stundām, aizmirsto devu izlaidiet un lietojiet zāles kā parasti.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsei, ja novērojat kādu no turpmāk minētajām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama tūlītēja medicīniska palīdzība:

- smaga alerģiska reakcija (retāk sastopama): izsauciet neatliekamo medicīnisko palīdzību, ja Jums ir kāda no šīm alerģiskas reakcijas pazīmēm: nātrene, grūtības elpot, pietūkusī seja, lūpas, mēle vai rīkle.

Ja rodas kāda no zemāk minētajām blakusparādībām, lūdzu, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Tā kā dažas minētās blakusparādības ir nopietnas, palūdziet ārstam izskaidrot to brīdinājuma pazīmes.

Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10):

- izsitumi uz ādas; nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas izsitumi uz ādas. PROCYSBI lietošana, iespējams, īslaicīgi jāpārtrauc, līdz izsitumi izzūd. Ja izsitumi izpaužas smagi, ārsts var pārtraukt ārstēšanu ar cisteamīnu;
- patoloģiski aknu funkcionālie rādītāji asins analīzēs. Ārsts Jūs novēros attiecībā uz šīm novirzēm.

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100):

- ādas bojājumi, kaulu bojājumi un problēmas ar locītavām; ārstējoties ar lielām cisteamīna devām, var rasties ādas bojājumi. Tie ietver ādas strijas (līdzīgas ādas iestiepumam), kaulu bojājumus (piemēram, lūzumus), kaulu deformācijas un problēmas ar locītavām. Zāļu lietošanas laikā sekojiet līdzi ādas stāvoklim. Ziņojiet ārstam par jebkādam izmaiņām. Ārsts Jūs novēros attiecībā uz šīm problēmām;
- samazināts balto asins šūnu skaits. Ārsts Jūs novēros attiecībā uz šīm novirzēm;
- centrālās nervu sistēmas simptomi: dažiem pacientiem, lietojot cisteamīnu, ir radušies krampji, depresija un miegainība (pārmērīga miegainība). Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas šie simptomi;
- kuņģa un zarnu darbības (gastrointestināli) traucējumi: pacientiem, lietojot cisteamīnu, ir radušās čūlas un asiņošana. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas sāpes vēderā vai asins piejaukums atvemtajā masā;
- cisteamīna lietošanas laikā ziņots par labdabīgu intrakraniālu hipertensiju, ko dēvē arī par smadzeņu pseidoaudzēju. Tas ir stāvoklis, kad ir augsts spiediens ap smadzenēm esošajā šķidrumā. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums PROCYSBI lietošanas laikā izpaužas kāds no sekojošiem simptomiem: dūcoša vai svilpjoša skaņa ausīs, reibonis, redzes dubultošanās, neskaidra redze, redzes zudums, sāpes aiz acs ābola vai sāpes, kustinot acis. Lai agrīni atklātu un ārstētu šo problēmu, ārsts Jūs kontrolēs, veicot acu pārbaudes. Tas palīdzēs mazināt redzes zuduma iespējamību.

Citas turpmāk uzskaitītās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši sastopamības biežumam, kādā tās var rasties, lietojot PROCYSBI.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10):

- slikta dūša;
- vemšana;
- ēstgribas zudums;
- caureja;
- drudzis;
- miegainība.

Biežas blakusparādības:

- galvassāpes;
- encefalopātija;
- vēdera sāpes;
- gremošanas traucējumi;
- nepatīkams elpas un ķermeņa aromāts;
- grēmas;
- nogurums.

Retākas blakusparādības:

- sāpes kājās;
- skolioze (nepareizs mugurkaula izliekums);
- kaulu trauslums;
- matu krāsas izmaiņas;
- krampji;
- nervozitāte;
- halucinācijas;

- iedarbība uz nierēm, kas izpaužas ar ekstremitāšu pietūkumu un ķermeņa masas palielināšanos.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt PROCYSBI

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un paciņas pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt paciņas ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Neatvērtas paciņas vienu reizi var uzglabāt līdz 4 mēnešiem ilgu periodu ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C. Pēc tam zāles ir jāizmet.

Katra paciņa ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko PROCYSBI satur

- Aktīvā viela ir cisteamīns (merkaptamīna bitartrāta veidā).
PROCYSBI 75 mg zarnās šķīstošās granulas
Katra zarnās šķīstošo granulu paciņa satur 75 mg cisteamīna.

PROCYSBI 300 mg zarnās šķīstošās granulas

Katra zarnās šķīstošo granulu paciņa satur 300 mg cisteamīna.

- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, metakrilskābes-etilakrilāta kopolimērs (1:1), hipromeloze, talks, trietilcitrāts, nātrija laurilsulfāts (skatīt punktu „PROCYSBI satur nātriju”).

PROCYSBI ārējais izskats un iepakojums

- PROCYSBI 75 mg pieejams kā baltas vai balti pelēkas zarnās šķīstošās granulas paciņās. Katrs iepakojums satur 120 paciņas.
- PROCYSBI 300 mg pieejams kā baltas vai balti pelēkas zarnās šķīstošās granulas paciņās. Katrs iepakojums satur 120 paciņas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itālija

Ražotājs:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.