

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PROCYSBI 25 mg dojelitowe kapsułki twarde
PROCYSBI 75 mg dojelitowe kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

PROCYSBI 25 mg dojelitowa kapsułka twarda

Każda dojelitowa kapsułka twarda zawiera 25 mg cysteaminy (w postaci dwuwiniianu merkaptaminy).

PROCYSBI 75 mg dojelitowa kapsułka twarda

Każda dojelitowa kapsułka twarda zawiera 75 mg cysteaminy (w postaci dwuwiniianu merkaptaminy).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dojelitowa kapsułka twarda.

PROCYSBI 25 mg dojelitowa kapsułka twarda

Kapsułki twarde, jasnoniebieskie, rozmiar 3 (15,9 x 5,8 mm), z białym nadrukiem „25 mg”, z jasnoniebieskim wieczkiem z białym nadrukiem „PRO”.

PROCYSBI 75 mg dojelitowa kapsułka twarda

Kapsułki twarde, jasnoniebieskie, rozmiar 0 (21,7 x 7,6 mm), z białym nadrukiem „75 mg”, z ciemnoniebieskim wieczkiem z białym nadrukiem „PRO”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy PROCYSBI jest wskazany w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej. Cysteamina ogranicza gromadzenie cystyny w niektórych komórkach (np. w leukocytach, komórkach mięśniowych i komórkach wątroby) u pacjentów z cystynozą nefropatyczną, a jeśli leczenie zostaje rozpoczęte wcześnie, opóźnia rozwój niewydolności nerek.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym PROCYSBI powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu cystynozy.

W celu zapewnienia maksymalnej skuteczności leczenia cysteamina, należy je rozpocząć niezwłocznie po potwierdzeniu rozpoznania cystynozy nefropatycznej (tj. stwierdzeniu podwyższonego stężenia cystyny w leukocytach).

Dawkowanie

Stężenie cystyny w leukocytach można zmierzyć, stosując kilka różnych technik, takich jak badanie określonego podtypu leukocytów (np. badanie granulocytów) lub badanie mieszanych leukocytów. Każde z tych badań ma inne wartości referencyjne. W związku z tym, podejmując decyzję dotyczącą diagnozy i dawkowania produktu leczniczego PROCYSBI u pacjentów z cystynozą, osoby należące

do fachowego personelu medycznego powinny sprawdzić wartości referencyjne dla danego badania obowiązujące w laboratorium wykonującym analizę. Na przykład celem leczenia jest utrzymanie stężenia cystyny w leukocytach <1 nmol hemicystyny/mg białka (w przypadku pomiarów z zastosowaniem badania mieszanych leukocytów), 30 min po podaniu leku. U pacjentów przyjmujących stałą dawkę produktu leczniczego PROCYSBI i niemających łatwego dostępu do odpowiedniej placówki przeprowadzającej oznaczenie stężenia cystyny w leukocytach, celem leczenia powinno być utrzymanie stężenia cysteaminy w osoczu $>0,1$ mg/l, 30 min po podaniu dawki leku. Czas wykonywania badań laboratoryjnych: Produkt leczniczy PROCYSBI należy podawać co 12 godzin. Oznaczenie stężenia cystyny w leukocytach i/lub cysteaminy w osoczu należy wykonać 12,5 godziny po podaniu wieczornej dawki poprzedniego dnia, tj. 30 minut po następnej dawce porannej.

Włączanie leczenia u pacjentów przyjmujących dotychczas dwuwinian cysteaminy w kapsułkach twardych o natychmiastowym uwalnianiu

U pacjentów przyjmujących dwuwinian cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu można zmienić leczenie na całkowitą dawkę dobową produktu leczniczego PROCYSBI równoważną stosowanej wcześniej całkowitej dawce dobowej dwuwinianu cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu. Całkowitą dawkę dobową należy podzielić na dwie równe dawki i podawać co 12 godzin. Zalecana maksymalna dawka cysteaminy wynosi $1,95$ g/m²/dobę. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż $1,95$ g/m²/dobę (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zmieniających leczenie z dwuwinianu cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu na produkt leczniczy PROCYSBI należy wykonać badania stężenia cystyny w leukocytach po 2 tygodniach, a następnie 3 miesiącach, aby ustalić optymalną dawkę o działaniu opisanym powyżej.

Nowozdiagnozowani dorośli

Nowo zdiagnozowani pacjenci dorośli powinni rozpoczynać leczenie od 1/6 do 1/4 docelowej dawki podtrzymującej leku PROCYSBI. Docelowa dawka podtrzymująca wynosi $1,3$ g/m²/dobę w dwóch dawkach dzielonych, przyjmowanych co 12 godzin (patrz tabela 1 poniżej). Dawkę należy zwiększać w przypadku dostatecznej tolerowalności leku i gdy stężenie cystyny w leukocytach utrzymuje się >1 nmol hemicystyny/mg białka (w przypadku pomiarów z zastosowaniem badania mieszanych leukocytów). Zalecana maksymalna dawka cysteaminy wynosi $1,95$ g/m²/dobę. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż $1,95$ g/m²/dobę (patrz punkt 4.4).

Docelowe wartości podane w ChPL uzyskano w oparciu o pomiary z zastosowaniem badania mieszanych leukocytów. Należy zwrócić uwagę, że terapeutyczne wartości docelowe dla obniżenia stężenia cystyny zależą od rodzaju badania i różne badania mają inne określone wartości referencyjne. W związku z tym, osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny sprawdzić wartości referencyjne dla danego badania obowiązujące w poszczególnych laboratoriach wykonujących analizę.

Nowozdiagnozowane dzieci

Docelowa dawka podtrzymująca wynosząca $1,3$ g/m²/dobę może zostać dopasowana zgodnie z poniższą tabelą, w której brane są pod uwagę pole powierzchni i masa ciała.

Tabela 1: Zalecana dawka

Masa ciała w kilogramach	Zalecana dawka w mg Co 12 godzin*
0–5	200
5–10	300
11–15	400
16–20	500
21–25	600
26–30	700
31–40	800

Masa ciała w kilogramach	Zalecana dawka w mg Co 12 godzin*
41–50	900
>50	1000

*Może być wymagana większa dawka w celu osiągnięcia docelowego stężenia cystyny w leukocytach.

Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 1,95 g/m²/dobę.

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki należy zażyć lek tak szybko jak to możliwe. Jeśli jednak miałyby to nastąpić mniej niż cztery godziny przed porą zażycia następnej dawki, należy pominąć dawkę nieprzyjętą i powrócić do zwykłego schematu zażywania leku. Nie należy przyjmować podwójnej dawki.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci ze słabą tolerowalnością leczenia

Pacjenci ze słabą tolerowalnością leczenia mogą mimo to odnieść z niego korzyści, jeśli stężenie cystyny w leukocytach będzie u nich mniejsze niż 2 nmol hemicystyny/mg białka (w przypadku pomiarów z zastosowaniem badania mieszanych leukocytów). Można zwiększać dawkę cysteaminy maksymalnie do 1,95 g/m²/dobę, aby uzyskać tę wartość stężenia. Dawka 1,95 g/m²/dobę dwuwinienu cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu jest wiązana z większym ryzykiem konieczności odstawienia leczenia z powodu nietolerancji leku i większą częstotliwością działań niepożądanych. Jeśli początkowa nietolerancja cysteaminy przejawia się reakcjami ze strony przewodu pokarmowego lub przejściową wysypką skórą, należy tymczasowo przerwać leczenie, a następnie je wznowić stosując w mniejszą dawkę, którą później stopniowo zwiększa się do odpowiedniej wielkości (patrz punkt 4.4).

Pacjenci poddawani dializie i pacjenci po przeszczepie

W pewnych przypadkach stosowania produktu stwierdzono, że niektóre postacie cysteaminy nie są dobrze tolerowane (tzn. powodują wystąpienie większej liczby zdarzeń niepożądanych) przez pacjentów dializowanych. U takich pacjentów zalecane jest ściśle monitorowanie stężenia cystyny w leukocytach.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Zazwyczaj nie jest wymagane dostosowanie dawkowania, należy jednak kontrolować stężenie cystyny w leukocytach.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Zazwyczaj nie jest wymagane dostosowanie dawkowania, należy jednak kontrolować stężenie cystyny w leukocytach.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Ten produkt leczniczy można przyjmować, połykając nienaruszone kapsułki w całości lub wysypując zawartość kapsułki (dojelitowe granulki powlekane) na pokarm, lub podawać przez dożołądkową sondę do żywienia.

Nie rozgniatać ani nie rozgryzać kapsułek lub zawartości kapsułek.

Podawanie z jedzeniem

Dwuwinian cysteaminy można przyjmować, popijając sokiem z kwaśnego owocu lub wodą.

Nie należy podawać dwuwinienu cysteaminy z potrawami o wysokiej zawartości tłuszczu lub białka ani z potrawami zamrożonymi, takimi jak lody. Pacjenci powinni konsekwentnie unikać przyjmowania posiłków i produktów pochodzenia mlecznego przez 1 godzinę przed przyjęciem dawki produktu leczniczego PROCYSBI i 1 godzinę po przyjęciu dawki. Jeśli zrezygnowanie z posiłku w

tym czasie okaże się niemożliwe, akceptowalne jest przyjęcie wyłącznie niewielkiej (~100 gramów) porcji jedzenia (najlepiej węglowodanów) w ciągu godziny poprzedzającej dawkę produktu leczniczego PROCYSBI lub następującej po niej. Ważne jest, aby przyjmować dawkę produktu leczniczego PROCYSBI w odniesieniu do posiłków w sposób konsekwentny i powtarzalny (patrz punkt 5.2).

U dzieci w wieku około 6 lat i młodszych, u których istnieje ryzyko zadławienia, należy otworzyć twardą kapsułkę i wysypać zawartość kapsułki na pokarm lub rozpuścić w płynie, jak opisano w punkcie 6.6.

Instrukcja dotycząca produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, jakąkolwiek postać cysteaminy (merkaptaminy) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na penicylaminę.
- Karmienie piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 1,95 g/m²/dobę (patrz punkt 4.2).

Nie stwierdzono, aby cysteamina podawana doustnie zapobiegała gromadzeniu się kryształów cystyny w oku. Z tego względu, jeśli pacjent otrzymuje cysteaminę w postaci kropli do oczu, należy kontynuować jej podawanie.

W przypadku stwierdzenia ciąży oraz w przypadku planowania ciąży konieczne jest staranne ponowne rozważenie potrzeby stosowania leku, a pacjentka musi zostać poinformowana o możliwym ryzyku związanym z teratogennym działaniem cysteaminy (patrz punkt 4.6).

Całych kapsułek twardych produktu leczniczego PROCYSBI nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej około 6 lat ze względu na ryzyko zadławienia (patrz punkt 4.2).

Reakcje skórne

Obserwowano przypadki poważnych zmian skórnych u pacjentów leczonych dużymi dawkami dwuwinianu cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu lub innych soli cysteaminy, które ustępowały po zmniejszeniu dawki cysteaminy. Lekarze powinni rutynowo badać skórę i układ kostny pacjentów leczonych cysteaminą.

W przypadku wystąpienia zmian w obrębie skóry lub kości zalecane jest zmniejszenie dawki cysteaminy lub przerwanie leczenia. Leczenie małą dawką można wznowić pod ścisłą kontrolą lekarza, a następnie stopniowo zwiększać dawkę do odpowiedniej wielkości (patrz punkt 4.2). Jeśli pojawiają się ciężkie zmiany skórne, takie jak rumień wielopostaciowy pęcherzowy lub toksyczna nekroliza naskórka, leczenia cysteaminą nie należy wznowiać (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego

U pacjentów leczonych dwuwiniem cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu obserwowano owrzodzenia lub krwawienie z przewodu pokarmowego. Lekarze powinni obserwować pacjentów, czy nie występują u nich owrzodzenia lub krwawienia, i powinni poinformować pacjentów i/lub ich opiekunów o oznakach oraz objawach ciężkiego działania toksycznego na przewód pokarmowy i postępowania w razie jego wystąpienia.

Objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, jadłowstręt i ból brzucha, były związane z przyjmowaniem cysteaminy.

Zwężenie odcinka krętniczno-kątniczego i jelita grubego (kolonopatia włókniejąca) opisano po raz pierwszy u pacjentów z mukowiscydozą leczonych wysokimi dawkami enzymów trzustkowych pod postacią tabletek dojelitowych z kopolimeru kwasu metakrylowego i akrylanu metylu (1:1), będącego również jedną z substancji pomocniczych produktu leczniczego PROCYSBI. W ramach środków ostrożności lekarz musi ocenić wszelkie nietypowe objawy ze strony jamy brzusznej, aby wykluczyć ryzyko kolonopatii włókniejącej.

Zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Objawy ze strony OUN, takie jak napady drgawkowe, letarg, senność, depresja i encefalopatia, były wiązane z przyjmowaniem cysteaminy. Jeśli wystąpią objawy ze strony OUN, należy wnikliwie ocenić stan pacjenta i w razie konieczności dostosować dawkę leku. Pacjenci nie powinni wykonywać czynności potencjalnie niebezpiecznych, dopóki nie jest znany wpływ cysteaminy na ich sprawność umysłową (patrz punkt 4.7).

Leukopenia i nieprawidłowe czynności wątroby

Cysteamina była czasami wiązana z ustępującą leukopenią i nieprawidłową czynnością wątroby. Należy więc regularnie wykonywać morfologię krwi i badania czynności wątroby.

Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe

Istnieją doniesienia o wystąpieniu łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego (lub rzekomego guza mózgu) i/lub obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, które były wiązane z leczeniem dwuwinianem cysteaminy. Objawy te ustąpiły po zastosowaniu dodatkowego leczenia diuretykami (informacje zebrane po wprowadzeniu do obrotu dwuwinianu cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu). Lekarze powinni powiadomić pacjentów o konieczności informowania o następujących objawach: ból głowy, szum w uszach, zawroty głowy, nudności, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, utrata wzroku, ból z tyłu gałki ocznej oraz ból przy ruchach gałki ocznej. Konieczne są okresowe badania okulistyczne w celu wczesnego rozpoznania i leczenia tych dolegliwości, co zapobiegnie utracie wzroku.

Produkt leczniczy PROCYSBI zawiera sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie można wykluczyć znaczenia klinicznego cysteaminy jako aktywatora enzymów CYP, inhibitora P-gp i BCRP na poziomie jelit oraz inhibitora transporterów wychwyty wątrobowego (OATP1B1, OATP1B3 i OCT1).

Jednoczesne podawanie z produktami uzupełniającymi niedobory elektrolitów i składników mineralnych

Cysteaminę można podawać z produktami uzupełniającymi niedobory elektrolitów (oprócz wodorowęglanów) oraz składników mineralnych, koniecznymi w leczeniu zespołu Fanconiego, a także z witaminą D i hormonem tarczycy. Wodorowęglany należy podawać przynajmniej na godzinę przed dawką produktu leczniczego PROCYSBI lub godzinę po niej, aby zapobiec możliwości wcześniejszego uwolnienia cysteaminy.

U niektórych pacjentów stosowano jednocześnie indometacynę i cysteaminę. W przypadku pacjentów z przeszczepem nerki stosowane było jednocześnie z cysteaminą leczenie zapobiegające odrzucaniu przeszczepów.

Jednoczesne podawanie inhibitora pompy protonowej omeprazolu i produktu leczniczego PROCYSBI w badaniach *in vivo* nie miało żadnego wpływu na narażenie na cysteaminę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o ryzyku działania teratogennego i konieczności stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji w trakcie leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia należy potwierdzić ujemny wynik testu ciążowego.

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania cysteaminy u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym działanie teratogenne (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie u ludzi jest nieznane. Wpływ nieleczonej cystynozy na przebieg ciąży również nie jest znany. Z tego względu dwuwinianu cysteaminy nie należy stosować w okresie ciąży, w szczególności w pierwszym trymestrze, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.4).

W przypadku stwierdzenia ciąży oraz w przypadku planowania ciąży konieczne jest staranne ponowne rozważenie potrzeby stosowania produktu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy cysteamina przenika do mleka kobiecego. Niemniej jednak, ze względu na wyniki badań na zwierzętach, którymi objęto samice w okresie karmienia piersią oraz ich nowo narodzone potomstwo (patrz punkt 5.3), karmienie piersią przez kobiety stosujące produkt leczniczy PROCYSBI jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność

W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ leku na płodność (patrz punkt 5.3). Istnieją doniesienia o całkowitym braku plemników w ejakulacie mężczyzn leczonych z powodu cystynozy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cysteamina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Cysteamina może powodować senność. Na początku leczenia pacjenci nie powinni wykonywać czynności potencjalnie niebezpiecznych, dopóki nie jest znany wpływ produktu leczniczego na pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Należy oczekiwać, że u ok. 35% pacjentów leczonych dwuwinianem cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu wystąpią działania niepożądane. W większości dotyczą one układu pokarmowego i nerwowego. W przypadku wystąpienia takich reakcji na początku leczenia cysteaminą tymczasowe zaprzestanie podawania leku, a następnie stopniowe ponowne wprowadzenie leczenia może przyczynić się do poprawienia tolerancji produktu.

W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych ochotników najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były objawy ze strony przewodu pokarmowego (16%), które najczęściej przybierały formę pojedynczych, łagodnych lub umiarkowanych przypadków. Pod względem objawów ze strony

przewodu pokarmowego (biegunka i ból brzucha) profil działań niepożądanych zdrowych ochotników był taki sam, jak chorych na cystynozę.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania reakcji niepożądanych są one wymienione od najcięższych do najłżejszych.

Tabela 2: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość: działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Niezbyt często:</i> leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Niezbyt często:</i> reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Bardzo często:</i> anoreksja
Zaburzenia psychiczne	<i>Niezbyt często:</i> nerwowość, omamy
Zaburzenia ze strony układu nerwowego	<i>Często:</i> ból głowy, encefalopatia
	<i>Niezbyt często:</i> senność, drgawki
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Bardzo często:</i> wymioty, nudności, biegunka
	<i>Często:</i> ból brzucha, cuchnący oddech, niestrawność, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit
	<i>Niezbyt często:</i> owrzodzenie trawienne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Często:</i> nieprzyjemny zapach skóry, wysypka
	<i>Niezbyt często:</i> zmiany barwy włosów, rozstępy skórne, kruchość skóry (guzopodobne mięczakowate zmiany skórne w okolicy łokci)
Zaburzenia czynności układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	<i>Niezbyt często:</i> nadmierny wyprost w stawach, bóle nóg, koślawość kolan, osteopenia, złamanie kompresyjne, skrzywienie boczne kręgosłupa
Zaburzenia czynności nerek i układu moczowego	<i>Niezbyt często:</i> zespół nerczycowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Bardzo często:</i> letarg, gorączka
	<i>Często:</i> osłabienie
Badania diagnostyczne	<i>Często:</i> nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Badania kliniczne nad stosowaniem produktu leczniczego PROCYSBI

W badaniach klinicznych porównujących produkt leczniczy PROCYSBI z dwuwinianem cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu jedna trzecia pacjentów wykazywała częste zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, ból brzucha). Obserwowano również częste zaburzenia ze strony układu nerwowego (ból głowy, ospałość i letarg) i uogólnione (osłabienie).

Informacje zebrane po wprowadzeniu do obrotu dwuwinianu cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu

Istnieją doniesienia o wystąpieniu takich objawów, wiązanych z przyjmowaniem dwuwinianu cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu, jak łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe (lub rzekomy guz mózgu) połączone z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego; zmiany skórne, guzopodobne mięczakowate zmiany skórne, rozstępy skórne, kruchość skóry; nadmierny wyprost w stawach, bóle

nóg, koślawość kolan, osteopenia, złamanie kompresyjne i skrzywienie boczne kręgosłupa (patrz punkt 4.4).

W dwóch przypadkach stwierdzono wystąpienie zespołu nerczycowego w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, ze stopniową poprawą stanu po zaprzestaniu leczenia. W badaniach histologicznych stwierdzono w jednym przypadku błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek w przeszczepie allogenicznym nerki, a w innym pojedynczym przypadku zapalenie śródmiąższowe nerek, związane z nadwrażliwością na produkt.

W nielicznych przypadkach opisywano objawy na łokciach przypominające zespół Ehlersa i Danlosa u dzieci długotrwale leczonych dużymi dawkami różnych leków zawierających cysteaminę (cysteamina, chlorowodorek cysteaminy lub dwuwinian cysteaminy), zwykle większymi od dawki maksymalnej 1,95 g/m²/dobę. W niektórych przypadkach tym zmianom skórny towarzyszyły rozstępy skórne oraz zmiany kostne widoczne dopiero w badaniu radiologicznym. Opisywano następujące zaburzenia kośćca: koślawość kolan, ból kończyn dolnych, przeprost w stawach, osteopenię, złamania kompresyjne i skoliozę. Badania histopatologiczne skóry wykonane w nielicznych przypadkach wykazały zmiany o typie angioendotheliomatosis. Jeden pacjent zmarł w następstwie znacznych zmian naczyniowych i ostrego niedokrwienia mózgu. U niektórych pacjentów zmiany skórne w okolicy łokci ustępują po zmniejszeniu dawki cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie cysteaminy może spowodować postępujący letarg.

W przypadku przedawkowania należy odpowiednio podtrzymywać czynność układu oddechowego i układu krążenia. Specyficzna odtrutka nie jest znana. Nie jest wiadomo, czy cysteamina ulega usunięciu z organizmu na drodze hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, aminokwasy i pochodne, kod ATC: A16AA04.

Cysteamina jest najprostszym stabilnym aminotiolem i produktem rozkładu aminokwasu cysteiny. Cysteamina w lizosomach uczestniczy w reakcji wymiany tioli z disiarczkami, podczas której następuje konwersja cystyny do cysteiny i cysteiny połączonej z cysteaminą wiązaniem disiarczkowym. Oba te związki mogą wydostawać się z lizosomów u pacjentów z cystynozą.

U osobników zdrowych i osób heterozygotycznych badanych na obecność cystynozę stężenie cystyny w leukocytach wynosi odpowiednio <0,2 i zazwyczaj poniżej 1 nmol hemicystyny/mg białka, w przypadku pomiarów z zastosowaniem badania mieszanych leukocytów. U osób z cystynozą występuje zwiększenie stężenia cystyny w leukocytach powyżej 2 nmol hemicystyny/mg białka.

U takich pacjentów monitoruje się stężenia cystyny w leukocytach, aby określić odpowiednie dawkowanie. Oznaczenia dokonuje się 30 minut po podaniu dawki, jeśli przyjmują produkt leczniczy PROCYSBI.

W głównym, randomizowanym badaniu fazy 3 dotyczącym parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, prowadzonym w układzie naprzemiennym (jednocześnie pierwszym badaniu randomizowanym dwuwiniem cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu) wykazano, że w stanie stacjonarnym, u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy PROCYSBI co 12 godzin (Q12H) utrzymywało się relatywne obniżenie stężenia cystyny w leukocytach w porównaniu z grupą przyjmującą dwuwiniem cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu co 6 godzin (Q6H). Do grup leczenia przydzielono losowo 43 (słownie czterdziestu trzech) pacjentów, w tym 27 (słownie dwadzieścioro siedmioro) dzieci (w wieku od 6 do 12 lat), 15 (słownie piętnaścioro) osób w wieku od 12 do 21 lat i 1 (słownie jedną) osobę powyżej 21 lat z cystynozą i czynnościami nerek ocenionymi na podstawie wskaźnika przesączania kłębuszkowego (ang. GFR – glomerular filtration rate) (z korektą na powierzchnię ciała) >30 ml/minutę/1,73 m². Spośród tych 43 (słownie czterdziestu trzech) pacjentów 2 (słownie dwoje) rodzeństwa zakończyło badanie przed pierwszym okresem zmiany leczenia z powodu planowanego zabiegu chirurgicznego u 1 (słownie jednego) z nich. Pełne badanie zgodnie z protokołem ukończyło 41 (słownie czterdziestu jeden) pacjentów. Wyłączono z analizy zgodnej z protokołem 2 (słownie dwóch) pacjentów, ponieważ stężenie cystyny w ich leukocytach zwiększyło się powyżej stężenia 2 nmol hemicystyny/mg białka podczas etapu leczenia dwuwiniem cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu. Do pierwszorzędowej analizy końcowej skuteczności zgodnej z protokołem włączono 39 (słownie trzydziestu dziewięciu) pacjentów.

Tabela 3: Porównanie stężenia cystyny w leukocytach po podaniu dwuwiniem cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu i produktu leczniczego PROCYSBI

Populacja pacjentów leczona zgodnie z protokołem (ang. PP ¹) (n = 39)		
	Dwuwinian cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu	PROCYSBI
Stężenie cystyny w leukocytach (Średnia LS ² ±SE ³) w nmol hemicystyny/mg białka*	0,44 ±0,05	0,51 ±0,05
Skuteczność leczenia (Średnia LS ² ±SE ³ ; 95,8% przedział ufności; wartość p)	0,08 ±0,03; 0,01 do 0,15; <0,0001	
Populacja pacjentów zgodna z intencją leczenia (ang. ITT ⁴) (n = 41)		
	Dwuwinian cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu	PROCYSBI
Stężenie cystyny w leukocytach (Średnia LS ² ±SE ³) w nmol hemicystyny/mg białka*	0,74 ±0,14	0,53 ±0,14
Skuteczność leczenia (Średnia LS ² ± SE ³ ; 95,8% przedział ufności; wartość p)	-0,21 ±0,14; -0,48 do 0,06; <0,001	

*Pomiary z zastosowaniem badania mieszanych leukocytów

¹PP – ang. Per protocol

²LS – ang. Least squares

³SE – ang. Standard error

⁴ITT – ang. Intention to treat

Z 41 (słownie czterdziestu jeden) pacjentów, którzy ukończyli główne badanie fazy 3, 40 (słownie czterdziestu) zostało włączonych do badania prospektywnego produktu leczniczego PROCYSBI, które pozostało otwarte, dopóki lekarz prowadzący nie mógł przepisać produktu leczniczego PROCYSBI. W tym badaniu stężenie cystyny w leukocytach, mierzone z zastosowaniem badania mieszanych leukocytów, przez cały czas było utrzymywane pod kontrolą i wynosiło średnio <1 nmol hemicystyny/mg białka. Szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. eGFR – estimated glomerular filtration rate) nie zmieniał się w populacji badanej przez cały czas badania.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Względna biodostępność wynosi około 125% w porównaniu z cysteaminą o natychmiastowym uwalnianiu.

Przyjmowanie pokarmów na 30 minut przed dawką obniża wchłanianie produktu leczniczego PROCYSBI (zmniejszenie ekspozycji na lek o około 35%), podobnie jak przyjmowanie pokarmów na 30 min po dawce (zmniejszenie ekspozycji na lek o około 16% lub 45% w przypadku odpowiednio nienaruszonych lub otwartych kapsulek). Przyjmowanie pokarmów dwie godziny po dawce nie wpływało na wchłanianie produktu leczniczego PROCYSBI.

Dystrybucja

Wiązanie cysteaminy z białkami osocza, głównie albuminą *in vitro* wynosi około 54% i jest niezależne od stężenia leku w osoczu w zakresie dawek terapeutycznych.

Metabolizm

U czterech pacjentów wydalanie niezmienionej cysteaminy z moczem mieściło się w zakresie od 0,3% do 1,7% całkowitej dawki dobowej; większość cysteaminy jest wydalana w postaci siarczanu.

Dane z badań *in vitro* sugerują, że dwuwinian cysteaminy może być metabolizowany przez kilka enzymów cytochromu, w tym CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP2E1. Enzymy CYP2A6 i CYP3A4 nie uczestniczyły w metabolizmie dwuwinianu cysteaminy w warunkach doświadczalnych.

Eliminacja

Okres półtrwania dwuwinianu cysteaminy w fazie eliminacji wynosi około 4 godzin.

Dwuwinian cysteaminy nie jest inhibitorem enzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ani CYP3A4 w warunkach *in vitro*.

In vitro: Dwuwinian cysteaminy jest substratem P-gp i OCT2, lecz nie BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ani OCT1. Dwuwinian cysteaminy nie jest inhibitorem OAT1, OAT3 ani OCT2.

Specjalne grupy pacjentów

Farmakokinetyki dwuwinianu cysteaminy nie badano w specjalnych grupach pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W opublikowanych badaniach genotoksyczności dotyczących cysteaminy, stwierdzono indukcję aberracji chromosomowych w kulturach eukariotycznych linii komórkowych. Szczegółowe badania cysteaminy nie wykazały żadnego działania mutagennego w teście Ames ani działania klastogennego w teście mikrojądrowym u myszy. Badanie rewersji mutacji u bakterii („test Ames”) przeprowadzone z użyciem dwuwinianu cysteaminy stosowanego w produkcie leczniczym PROCYSBI nie wykazało żadnego działania mutagennego.

Badania dotyczące wpływu na reprodukcję wykazały toksyczne działanie na rozwój zarodka i płodu (resorpcja i utrata zarodka po zagnieżdżeniu) u szczurów podczas stosowania dawki 100 mg/kg/dobę i królików otrzymujących cysteaminę w dawce 50 mg/kg/dobę. U szczurów opisane zostało działanie teratogenne w przypadku, gdy cysteamina była podawana w okresie organogenezy w dawce 100 mg/kg/dobę.

Odpowiada to dawce 0,6 g/m²/dobę u szczurów, nieznacznie niższej od zalecanej klinicznej dawki podtrzymującej cysteaminy, czyli 1,3 g/m²/dobę. Zmniejszenie płodności szczurów zaobserwowano podczas stosowania dawki 375 mg/kg/dobę. Dawka ta powodowała opóźnienie przyrostu masy ciała. Podczas stosowania tej dawki następowało także zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz współczynnika przeżycia potomstwa w okresie laktacji. Duże dawki cysteaminy zaburzają zdolność samic do karmienia potomstwa. Pojedyncze dawki hamują wydzielanie prolaktyny u zwierząt.

Podawanie cysteaminy u noworodków szczurzych indukuje występowanie zaćmy.

Duże dawki cysteaminy, podawane doustnie lub pozajelitowo powodują powstawanie wrzodów dwunastnicy u szczurów i myszy, ale nie u małp. Doświadczalne podawanie produktu powoduje zmniejszenie wydzielania somatostatyny u kilku gatunków zwierząt. Następstwa takiego działania w przypadku klinicznego zastosowania produktu nie są znane.

Nie wykonano żadnych badań nad rakotwórczością dwuwinienu cysteaminy pod postacią dojelitowych kapsułek twardych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

celuloza mikrokrystaliczna
kopolimer kwasu metakrylowego - akrylanu metylu (1:1)
hypromeloza
talk
cytrynian trietylu
laurylosiarczan sodu

Otoczka kapsułki

żelatyna
dwutlenek tytanu (E171)
indygokarmina (E132)

Tusz drukarski

szelak
powidon K-17
dwutlenek tytanu (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata
Okres ważności po otwarciu: 30 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Po otwarciu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

PROCYSBI 25 mg dojelitowa kapsułka twarda

Butelka 50 ml z białego HDPE, zawierająca 60 dojelitowych kapsulek twardych z cylindrem osuszającym i cylindrem pochłaniającym tlen „2 w 1”, z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci.

W każdej butelce znajdują się dwa cylindry z tworzywa sztucznego, chroniące przed wilgocią i powietrzem.

Należy zachować oba cylindry w butelce przez cały czas stosowania. Cylindry można wyrzucić wraz z butelką po użyciu.

PROCYSBI 75 mg dojelitowa kapsułka twarda

Butelka 400 ml z białego HDPE, zawierająca 250 dojelitowych kapsulek twardych z cylindrem osuszającym i 2 cylindrami pochłaniającymi tlen „2 w 1”, z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci.

W każdej butelce znajdują się trzy cylindry z tworzywa sztucznego, chroniące przed wilgocią i powietrzem.

Należy zachować cylindry w butelce przez cały czas stosowania. Cylindry można wyrzucić wraz z butelką po użyciu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie produktu leczniczego do stosowania

Wysypywanie zawartości kapsułki na pokarm

Kapsułki z poranną lub wieczorną dawką należy otworzyć i wysypać zawartość do około 100 gramów musu jabłkowego lub dżemu owocowego. Delikatnie wymieszać, tworząc mieszaninę granulek cysteaminy z miękkim pokarmem. Całą mieszaninę należy zjeść. Można ją popić 250 ml dozwolonego kwaśnego płynu: sokiem owocowym (np. z pomarańczy lub innego kwaśnego owocu) lub wodą. Mieszaninę należy zjeść w ciągu 2 godzin od przygotowania i między przygotowaniem a spożyciem może być przechowywana w lodówce.

Podawanie poprzez sondę do żywienia

Kapsułki z poranną lub wieczorną dawką należy otworzyć i wysypać zawartość do około 100 gramów musu jabłkowego lub dżemu owocowego. Delikatnie wymieszać, tworząc mieszaninę granulek cysteaminy z miękkim pokarmem. Tę mieszaninę należy następnie podać poprzez zgłębnik gastrostomijny, nosowo-żołądkowy lub gastrostomijno-jejunostomijny za pomocą strzykawki z końcówką cewnikową. Przed podaniem produktu leczniczego PROCYSBI: Odpiąć klips zgłębnika gastrostomijnego i przyłączyć sondę. Przepłukać 5 ml wody w celu przemycia zgłębnika. Pobrać mieszaninę do strzykawki. W przypadku stosowania ze zgłębnikiem prostym lub w bolusie ze strzykawką cewnikową zaleca się stosowanie maksymalnie 60 ml mieszaniny. Umieścić otwór strzykawki zawierającej mieszaninę produktu leczniczego PROCYSBI/musu jabłkowego/dżemu owocowego w otworze sondy do żywienia i wypełnić ją całkowicie mieszaniną; delikatne naciskanie na strzykawkę i trzymanie sondy do żywienia poziomo podczas podawania może zapobiec jej zatkanie. W celu uniknięcia zatkania zaleca się również stosowanie kleistego pokarmu, takiego jak mus jabłkowy lub dżem owocowy, z szybkością około 10 ml co 10 sekund aż do całkowitego opróżnienia strzykawki. Powtarzać powyższy krok do momentu podania całej mieszaniny. Po podaniu produktu leczniczego PROCYSBI pobrać 10 ml soku owocowego lub wody do drugiej strzykawki i przepłukać zgłębnik gastrostomijny, upewniając się, że mieszanina musu jabłkowego/dżemu owocowego ani granulatu nie utknęły w zgłębniku.

Mieszaninę należy podać w ciągu 2 godzin od przygotowania i między przygotowaniem a spożyciem może być przechowywana w lodówce. Należy zużyć całą mieszaninę.

Dodawanie do soku pomarańczowego lub innego soku z kwaśnego owocu lub wody

Kapsułki z poranną lub wieczorną dawką należy otworzyć i wysypać zawartość do około 100–150 ml soku z kwaśnego owocu lub wody. Możliwości podawania dawki są następujące:

- Opcja 1/strzykawka: Mieszać delikatnie przez 5 minut, następnie pobrać mieszaninę granulek cysteaminy i soku z kwaśnego owocu lub wody do strzykawki do dawkowania.
- Opcja 2/kubek: Mieszać delikatnie przez 5 minut w kubku lub delikatnie wstrząsać przez 5 minut w kubku z przykrywką (np. kubku „niekapku”). Wypić mieszaninę granulek cysteaminy i soku z kwaśnego owocu lub wody.

Mieszaninę należy podać (wypić) w ciągu 30 minut od przygotowania i między przygotowaniem a spożyciem może być przechowywana w lodówce.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 września 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 Lipca 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PROCYSBI 75 mg granulat dojelitowy
PROCYSBI 300 mg granulat dojelitowy

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

PROCYSBI 75 mg granulat dojelitowy

Każda saszetka zawiera 75 mg cysteaminy (w postaci dwuwiniianu merkaptaminy).

PROCYSBI 300 mg granulat dojelitowy

Każda saszetka zawiera 300 mg cysteaminy (w postaci dwuwiniianu merkaptaminy).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat dojelitowy.

Biały do prawie białego granulat.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy PROCYSBI jest wskazany w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej. Cysteamina ogranicza gromadzenie cystyny w niektórych komórkach (np. w leukocytach, komórkach mięśniowych i komórkach wątroby) u pacjentów z cystynozą nefropatyczną, a jeśli leczenie zostaje rozpoczęte wcześnie, opóźnia rozwój niewydolności nerek.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym PROCYSBI powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu cystynozy.

W celu zapewnienia maksymalnej skuteczności leczenia cysteamina, należy je rozpocząć niezwłocznie po potwierdzeniu rozpoznania cystynozy nefropatycznej (tj. stwierdzeniu podwyższonego stężenia cystyny w leukocytach).

Dawkowanie

Stężenie cystyny w leukocytach można zmierzyć, stosując kilka różnych technik, takich jak badanie określonego podtypu leukocytów (np. badanie granulocytów) lub badanie mieszanych leukocytów. Każde z tych badań ma inne wartości referencyjne. W związku z tym, podejmując decyzję dotyczącą diagnozy i dawkowania produktu leczniczego PROCYSBI u pacjentów z cystynozą, osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny sprawdzić wartości referencyjne dla danego badania obowiązujące w laboratorium wykonującym analizę. Na przykład celem leczenia jest utrzymanie stężenia cystyny w leukocytach <1 nmol hemicystyny/mg białka (w przypadku pomiarów z zastosowaniem badania mieszanych leukocytów), 30 min po podaniu leku. U pacjentów przyjmujących stałą dawkę produktu leczniczego PROCYSBI i niemających łatwego dostępu do odpowiedniej placówki przeprowadzającej oznaczenie stężenia cystyny w leukocytach, celem leczenia powinno być utrzymanie stężenia cysteaminy w osoczu $>0,1$ mg/l, 30 min po podaniu dawki leku.

Czas wykonywania badań laboratoryjnych: Produkt leczniczy PROCYSBI należy podawać co 12 godzin. Oznaczenie stężenia cystyny w leukocytach i/lub cysteaminy w osoczu należy wykonać 12,5 godziny po podaniu wieczornej dawki poprzedniego dnia, tj. 30 minut po następnej dawce porannej.

Włączanie leczenia u pacjentów przyjmujących dotychczas dwuwiniian cysteaminy w kapsułkach twardych o natychmiastowym uwalnianiu

U pacjentów przyjmujących dwuwiniian cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu można zmienić leczenie na całkowitą dawkę dobową produktu leczniczego PROCYSBI równoważną stosowanej wcześniej całkowitej dawce dobowej dwuwiniianu cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu.

Całkowitą dawkę dobową należy podzielić na dwie równe dawki i podawać co 12 godzin. Zalecana maksymalna dawka cysteaminy wynosi 1,95 g/m²/dobę. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 1,95 g/m²/dobę (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zmieniających leczenie z dwuwiniianu cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu na produkt leczniczy PROCYSBI należy wykonać badania stężenia cystyny w leukocytach po 2 tygodniach, a następnie 3 miesiącach, aby ustalić optymalną dawkę o działaniu opisanym powyżej.

Nowozdiagnozowani dorośli

Nowo zdiagnozowani pacjenci dorośli powinni rozpoczynać leczenie od 1/6 do 1/4 docelowej dawki podtrzymującej leku PROCYSBI. Docelowa dawka podtrzymująca wynosi 1,3 g/m²/dobę w dwóch dawkach dzielonych, przyjmowanych co 12 godzin (patrz tabela 1 poniżej). Dawkę należy zwiększać w przypadku dostatecznej tolerowalności leku i gdy stężenie cystyny w leukocytach utrzymuje się >1 nmol hemicystyny/mg białka (w przypadku pomiarów z zastosowaniem badania mieszanych leukocytów). Zalecana maksymalna dawka cysteaminy wynosi 1,95 g/m²/dobę. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 1,95 g/m²/dobę (patrz punkt 4.4).

Docelowe wartości podane w ChPL uzyskano w oparciu o pomiary z zastosowaniem badania mieszanych leukocytów. Należy zwrócić uwagę, że terapeutyczne wartości docelowe dla obniżenia stężenia cystyny zależą od rodzaju badania i różne badania mają inne określone wartości referencyjne. W związku z tym, osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny sprawdzić wartości referencyjne dla danego badania obowiązujące w poszczególnych laboratoriach wykonujących analizę.

Nowozdiagnozowane dzieci

Docelowa dawka podtrzymująca wynosząca 1,3 g/m²/dobę może zostać dopasowana zgodnie z poniższą tabelą, w której brane są pod uwagę pole powierzchni i masa ciała.

Tabela 1: Zalecana dawka

Masa ciała w kilogramach	Zalecana dawka w mg Co 12 godzin*
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

*Może być wymagana większa dawka w celu osiągnięcia docelowego stężenia cystyny w leukocytach.

Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 1,95 g/m²/dobę.

W celu osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej można rozważyć zastosowanie produktu leczniczego PROCYSBI 25 mg dojelitowe kapsułki twarde.

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki należy zażyć lek tak szybko jak to możliwe. Jeśli jednak miałyby to nastąpić mniej niż cztery godziny przed porą zażycia następnej dawki, należy pominąć dawkę nieprzyjętą i powrócić do zwykłego schematu zażywania leku. Nie należy przyjmować podwójnej dawki.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci ze słabą tolerowalnością leczenia

Pacjenci ze słabą tolerowalnością leczenia mogą mimo to odnieść z niego korzyści, jeśli stężenie cystyny w leukocytach będzie u nich mniejsze niż 2 nmol hemicystyny/mg białka (w przypadku pomiarów z zastosowaniem badania mieszanych leukocytów). Można zwiększać dawkę cysteaminy maksymalnie do 1,95 g/m²/dobę, aby uzyskać tę wartość stężenia. Dawka 1,95 g/m²/dobę dwuwinienu cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu jest wiązana z większym ryzykiem konieczności odstawienia leczenia z powodu nietolerancji leku i większą częstotliwością działań niepożądanych. Jeśli początkowa nietolerancja cysteaminy przejawia się reakcjami ze strony przewodu pokarmowego lub przejściową wysypką skórą, należy tymczasowo przerwać leczenie, a następnie je wznowić stosując w mniejszą dawkę, którą później stopniowo zwiększa się do odpowiedniej wielkości (patrz punkt 4.4).

Pacjenci poddawani dializie i pacjenci po przeszczepie

W pewnych przypadkach stosowania produktu stwierdzono, że niektóre postacie cysteaminy nie są dobrze tolerowane (tzn. powodują wystąpienie większej liczby zdarzeń niepożądanych) przez pacjentów dializowanych. U takich pacjentów zalecane jest ściśle monitorowanie stężenia cystyny w leukocytach.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Zazwyczaj nie jest wymagane dostosowanie dawkowania, należy jednak kontrolować stężenie cystyny w leukocytach.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Zazwyczaj nie jest wymagane dostosowanie dawkowania, należy jednak kontrolować stężenie cystyny w leukocytach.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Ten produkt leczniczy można przyjmować, otwierając saszetkę i wysypując zawartość saszetki (dojelitowe granulki powlekane) na pokarm lub napój, lub podając przez dożołądkową sondę do żywienia.

Nie rozgniatać ani nie rozgryzać granulatu, ponieważ uszkodzi to powłokę dojelitową.

Podawanie z jedzeniem

Dwuwinian cysteaminy można przyjmować, popijając sokiem z kwaśnego owocu lub wodą. Nie należy podawać dwuwinienu cysteaminy z potrawami o wysokiej zawartości tłuszczu lub białka ani z potrawami zamrożonymi, takimi jak lody. Pacjenci powinni konsekwentnie unikać przyjmowania posiłków i produktów pochodzenia mlecznego przez 1 godzinę przed przyjęciem dawki produktu leczniczego PROCYSBI i 1 godzinę po przyjęciu dawki. Jeśli zrezygnowanie z posiłku w tym czasie okaże się niemożliwe, akceptowalne jest przyjęcie wyłącznie niewielkiej (~100 gramów) porcji jedzenia (najlepiej węglowodanów) w ciągu godziny poprzedzającej dawkę produktu leczniczego PROCYSBI lub następującej po niej. Ważne jest, aby przyjmować dawkę produktu leczniczego PROCYSBI w odniesieniu do posiłków w sposób konsekwentny i powtarzalny (patrz punkt 5.2).

Instrukcja dotycząca produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, jakąkolwiek postać cysteaminy (merkaptaminy) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na penicylaminę.
- Karmienie piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 1,95 g/m²/dobę (patrz punkt 4.2).

Nie stwierdzono, aby cysteamina podawana doustnie zapobiegała gromadzeniu się kryształów cystyny w oku. Z tego względu, jeśli pacjent otrzymuje cysteaminę w postaci kropli do oczu, należy kontynuować jej podawanie.

W przypadku stwierdzenia ciąży oraz w przypadku planowania ciąży konieczne jest staranne ponowne rozważenie potrzeby stosowania leku, a pacjentka musi zostać poinformowana o możliwym ryzyku związanym z teratogennym działaniem cysteaminy (patrz punkt 4.6).

Reakcje skórne

Obserwowano przypadki poważnych zmian skórnych u pacjentów leczonych dużymi dawkami dwuwinianu cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu lub innych soli cysteaminy, które ustępowały po zmniejszeniu dawki cysteaminy. Lekarze powinni rutynowo badać skórę i układ kostny pacjentów leczonych cysteaminą.

W przypadku wystąpienia zmian w obrębie skóry lub kości zalecane jest zmniejszenie dawki cysteaminy lub przerwanie leczenia. Leczenie małą dawką można wznowić pod ścisłą kontrolą lekarza, a następnie stopniowo zwiększać dawkę do odpowiedniej wielkości (patrz punkt 4.2). Jeśli pojawią się ciężkie zmiany skórne, takie jak rumień wielopostaciowy pęcherzowy lub toksyczna nekroliza naskórka, leczenia cysteaminą nie należy wznowiać (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego

U pacjentów leczonych dwuwiniem cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu obserwowano owrzodzenia lub krwawienie z przewodu pokarmowego. Lekarze powinni obserwować pacjentów, czy nie występują u nich owrzodzenia lub krwawienia, i powinni poinformować pacjentów i/lub ich opiekunów o oznakach oraz objawach ciężkiego działania toksycznego na przewód pokarmowy i postępowania w razie jego wystąpienia.

Objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, jadłowstręt i ból brzucha, były związane z przyjmowaniem cysteaminy.

Zwężenie odcinka krętniczko-kątniczego i jelita grubego (kolonopatia włókniejąca) opisano po raz pierwszy u pacjentów z mukowiscydozą leczonych wysokimi dawkami enzymów trzustkowych pod postacią tabletek dojelitowych z kopolimeru kwasu metakrylowego i akrylanu metylu (1:1), będącego również jedną z substancji pomocniczych produktu leczniczego PROCYSBI. W ramach środków ostrożności lekarz musi ocenić wszelkie nietypowe objawy ze strony jamy brzusznej, aby wykluczyć ryzyko kolonopatii włókniejącej.

Zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Objawy ze strony OUN, takie jak napady drgawkowe, letarg, senność, depresja i encefalopatia, były związane z przyjmowaniem cysteaminy. Jeśli wystąpią objawy ze strony OUN, należy wnikliwie ocenić stan pacjenta i w razie konieczności dostosować dawkę leku. Pacjenci nie powinni wykonywać czynności potencjalnie niebezpiecznych, dopóki nie jest znany wpływ cysteaminy na ich sprawność umysłową (patrz punkt 4.7).

Leukopenia i nieprawidłowe czynności wątroby

Cysteamina była czasami wiązana z ustępującą leukopenią i nieprawidłową czynnością wątroby. Należy więc regularnie wykonywać morfologię krwi i badania czynności wątroby.

Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe

Istnieją doniesienia o wystąpieniu łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego (lub rzekomego guza mózgu) i/lub obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, które były wiązane z leczeniem dwuwinią cysteaminy. Objawy te ustąpiły po zastosowaniu dodatkowego leczenia diuretykami (informacje zebrane po wprowadzeniu do obrotu dwuwinią cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu). Lekarze powinni powiadomić pacjentów o konieczności informowania o następujących objawach: ból głowy, szum w uszach, zawroty głowy, nudności, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, utrata wzroku, ból z tyłu gałki ocznej oraz ból przy ruchach gałki ocznej. Konieczne są okresowe badania okulistyczne w celu wczesnego rozpoznania i leczenia tych dolegliwości, co zapobiegnie utracie wzroku.

Produkt leczniczy PROCYSBI zawiera sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie można wykluczyć znaczenia klinicznego cysteaminy jako aktywatora enzymów CYP, inhibitora P-gp i BCRP na poziomie jelit oraz inhibitora transporterów wychwyty wątrobowego (OATP1B1, OATP1B3 i OCT1).

Jednoczesne podawanie z produktami uzupełniającymi niedobory elektrolitów i składników mineralnych

Cysteaminę można podawać z produktami uzupełniającymi niedobory elektrolitów (oprócz wodorowęglanów) oraz składników mineralnych, koniecznymi w leczeniu zespołu Fanconiego, a także z witaminą D i hormonem tarczycy. Wodorowęglany należy podawać przynajmniej na godzinę przed dawką produktu leczniczego PROCYSBI lub godzinę po niej, aby zapobiec możliwości wcześniejszego uwolnienia cysteaminy.

U niektórych pacjentów stosowano jednocześnie indometacynę i cysteaminę. W przypadku pacjentów z przeszczepem nerki stosowane było jednocześnie z cysteaminą leczenie zapobiegające odrzucaniu przeszczepów.

Jednoczesne podawanie inhibitora pompy protonowej omeprazolu i produktu leczniczego PROCYSBI w badaniach *in vivo* nie miało żadnego wpływu na narażenie na cysteaminę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o ryzyku działania teratogennego i konieczności stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji w trakcie leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia należy potwierdzić ujemny wynik testu ciążowego.

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania cysteaminy u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym działanie teratogenne (patrz

punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie u ludzi jest nieznane. Wpływ nieleczonej cystynozy na przebieg ciąży również nie jest znany. Z tego względu dwuwinianu cysteaminy nie należy stosować w okresie ciąży, w szczególności w pierwszym trymestrze, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.4).

W przypadku stwierdzenia ciąży oraz w przypadku planowania ciąży konieczne jest staranne ponowne rozważenie potrzeby stosowania produktu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy cysteamina przenika do mleka kobiecego. Niemniej jednak, ze względu na wyniki badań na zwierzętach, którymi objęto samice w okresie karmienia piersią oraz ich nowo narodzone potomstwo (patrz punkt 5.3), karmienie piersią przez kobiety stosujące produkt leczniczy PROCYSBI jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność

W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ leku na płodność (patrz punkt 5.3). Istnieją doniesienia o całkowitym braku plemników w ejakulacie mężczyzn leczonych z powodu cystynozy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cysteamina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Cysteamina może powodować senność. Na początku leczenia pacjenci nie powinni wykonywać czynności potencjalnie niebezpiecznych, dopóki nie jest znany wpływ produktu leczniczego na pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Należy oczekiwać, że u ok. 35% pacjentów leczonych dwuwinianem cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu wystąpią działania niepożądane. W większości dotyczą one układu pokarmowego i nerwowego. W przypadku wystąpienia takich reakcji na początku leczenia cysteaminą tymczasowe zaprzestanie podawania leku, a następnie stopniowe ponowne wprowadzenie leczenia może przyczynić się do poprawienia tolerancji produktu.

W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych ochotników najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były objawy ze strony przewodu pokarmowego (16%), które najczęściej przybierały formę pojedynczych, łagodnych lub umiarkowanych przypadków. Pod względem objawów ze strony przewodu pokarmowego (biegunka i ból brzucha) profil działań niepożądanych zdrowych ochotników był taki sam, jak chorych na cystynozę.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania reakcji niepożądanych są one wymienione od najcięższych do najłżejszych.

Tabela 2: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość: działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często: leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często: reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często: anoreksja
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często: nerwowość, omamy
Zaburzenia ze strony układu nerwowego	Często: ból głowy, encefalopatia
	Niezbyt często: senność, drgawki
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często: wymioty, nudności, biegunka
	Często: ból brzucha, cuchnący oddech, niestrawność, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit
	Niezbyt często: owrzodzenie trawienne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: nieprzyjemny zapach skóry, wysypka
	Niezbyt często: zmiany barwy włosów, rozstępy skórne, kruchość skóry (guzopodobne mięczakowate zmiany skórne w okolicy łokci)
Zaburzenia czynności układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Niezbyt często: nadmierny wyprost w stawach, bóle nóg, koślawość kolan, osteopenia, złamanie kompresyjne, skrzywienie boczne kręgosłupa
Zaburzenia czynności nerek i układu moczowego	Niezbyt często: zespół nerczycowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często: letarg, gorączka
	Często: osłabienie
Badania diagnostyczne	Często: nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Badania kliniczne nad stosowaniem produktu leczniczego PROCYSBI

W badaniach klinicznych porównujących produkt leczniczy PROCYSBI z dwuwinią cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu jedna trzecia pacjentów wykazywała częste zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, ból brzucha). Obserwowano również częste zaburzenia ze strony układu nerwowego (ból głowy, ospałość i letarg) i uogólnione (osłabienie).

Informacje zebrane po wprowadzeniu do obrotu dwuwinią cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu

Istnieją doniesienia o wystąpieniu takich objawów, związanych z przyjmowaniem dwuwinią cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu, jak łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe (lub rzekomy guz mózgu) połączone z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego; zmiany skórne, guzopodobne mięczakowate zmiany skórne, rozstępy skórne, kruchość skóry; nadmierny wyprost w stawach, bóle nóg, koślawość kolan, osteopenia, złamanie kompresyjne i skrzywienie boczne kręgosłupa (patrz punkt 4.4).

W dwóch przypadkach stwierdzono wystąpienie zespołu nerczycowego w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, ze stopniową poprawą stanu po zaprzestaniu leczenia. W badaniach histologicznych stwierdzono w jednym przypadku błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek w przeszczepie allogenicznym nerki, a w innym pojedynczym przypadku zapalenie śródmiąższowe nerek, związane z nadwrażliwością na produkt.

W nielicznych przypadkach opisywano objawy na łokciach przypominające zespół Ehlersa i Danlosa u dzieci długotrwale leczonych dużymi dawkami różnych leków zawierających cysteaminę (cysteamina, chlorowodorek cysteaminy lub dwuwinią cysteaminy), zwykle większymi od dawki maksymalnej 1,95 g/m²/dobę. W niektórych przypadkach tym zmianom skórnym towarzyszyły

rozstępy skórne oraz zmiany kostne widoczne dopiero w badaniu radiologicznym. Opisywano następujące zaburzenia kośćca: koślawość kolan, ból kończyn dolnych, przeprost w stawach, osteopenię, złamania kompresyjne i skoliozę. Badania histopatologiczne skóry wykonane w nielicznych przypadkach wykazały zmiany o typie angioendotheliomatosis. Jeden pacjent zmarł w następstwie znacznych zmian naczyniowych i ostrego niedokrwienia mózgu. U niektórych pacjentów zmiany skórne w okolicy łokci ustępują po zmniejszeniu dawki cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie cysteaminy może spowodować postępujący letarg.

W przypadku przedawkowania należy odpowiednio podtrzymywać czynność układu oddechowego i układu krążenia. Specyficzna odtrutka nie jest znana. Nie jest wiadomo, czy cysteamina ulega usunięciu z organizmu na drodze hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, aminokwasy i pochodne, kod ATC: A16AA04.

Cysteamina jest najprostszym stabilnym aminotiolem i produktem rozkładu aminokwasu cysteiny. Cysteamina w lizosomach uczestniczy w reakcji wymiany tioli z disiarczками, podczas której następuje konwersja cystyny do cysteiny i cysteiny połączonej z cysteaminą wiązaniem disiarczkowym. Oba te związki mogą wydostawać się z lizosomów u pacjentów z cystynozą.

U osobników zdrowych i osób heterozygotycznych badanych na obecność cystynozy stężenie cystyny w leukocytach wynosi odpowiednio $<0,2$ i zazwyczaj poniżej 1 nmol hemicystyny/mg białka, w przypadku pomiarów z zastosowaniem badania mieszanych leukocytów. U osób z cystynozą występuje zwiększenie stężenia cystyny w leukocytach powyżej 2 nmol hemicystyny/mg białka.

U takich pacjentów monitoruje się stężenia cystyny w leukocytach, aby określić odpowiednie dawkowanie. Oznaczenia dokonuje się 30 minut po podaniu dawki, jeśli przyjmują produkt leczniczy PROCYSBI.

W głównym, randomizowanym badaniu fazy 3 dotyczącym parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, prowadzonym w układzie naprzemiennym (jednocześnie pierwszym badaniu randomizowanym dwuwiniem cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu) wykazano, że w stanie stacjonarnym, u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy PROCYSBI co 12 godzin (Q12H) utrzymywało się relatywne obniżenie stężenia cystyny w leukocytach w porównaniu z grupą przyjmującą dwuwiniem cysteaminy o natychmiastowym uwalnianiu co 6 godzin (Q6H). Do grup leczenia przydzielono losowo 43 (słownie czterdziestu trzech) pacjentów, w tym 27 (słownie dwadzieścioro siedmiu) dzieci (w wieku od 6 do 12 lat), 15 (słownie piętnaścioro) osób w wieku od 12 do 21 lat i 1 (słownie jedną) osobę powyżej 21 lat z cystynozą i czynnościami nerek ocenionymi na podstawie wskaźnika przesączania kłębuszkowego (ang. GFR – glomerular filtration rate) (z korektą na powierzchnię ciała) >30 ml/minutę/1,73 m². Spośród tych 43 (słownie czterdziestu trzech)

pacjentów 2 (słownie dwoje) rodzeństwa zakończyło badanie przed pierwszym okresem zmiany leczenia z powodu planowanego zabiegu chirurgicznego u 1 (słownie jednego) z nich. Pełne badanie zgodnie z protokołem ukończyło 41 (słownie czterdziestu jeden) pacjentów. Wyłączono z analizy zgodnej z protokołem 2 (słownie dwóch) pacjentów, ponieważ stężenie cystyny w ich leukocytach zwiększyło się powyżej stężenia 2 nmol hemicystyny/mg białka podczas etapu leczenia dwuwinią z cysteaminą o natychmiastowym uwalnianiu. Do pierwszorzędowej analizy końcowej skuteczności zgodnej z protokołem włączono 39 (słownie trzydziestu dziewięciu) pacjentów.

Tabela 3: Porównanie stężenia cystyny w leukocytach po podaniu dwuwinią z cysteaminą o natychmiastowym uwalnianiu i produktu leczniczego PROCYSBI

Populacja pacjentów leczona zgodnie z protokołem (ang. PP ¹) (n = 39)		
	Dwuwinian cysteamin o natychmiastowym uwalnianiu	PROCYSBI
Stężenie cystyny w leukocytach (Średnia LS ² ±SE ³) w nmol hemicystyny/mg białka*	0,44 ±0,05	0,51 ±0,05
Skuteczność leczenia (Średnia LS ² ±SE ³ ; 95,8% przedział ufności; wartość p)	0,08 ±0,03; 0,01 do 0,15; <0,0001	
Populacja pacjentów zgodna z intencją leczenia (ang. ITT ⁴) (n = 41)		
	Dwuwinian cysteamin o natychmiastowym uwalnianiu	PROCYSBI
Stężenie cystyny w leukocytach (Średnia LS ² ±SE ³) w nmol hemicystyny/mg białka*	0,74 ±0,14	0,53 ±0,14
Skuteczność leczenia (Średnia LS ² ± SE ³ ; 95,8% przedział ufności; wartość p)	-0,21 ±0,14; -0,48 do 0,06; <0,001	

*Pomiary z zastosowaniem badania mieszanych leukocytów

¹PP – ang. Per protocol

²LS – ang. Least squares

³SE – ang. Standard error

⁴ITT – ang. Intention to treat

Z 41 (słownie czterdziestu jeden) pacjentów, którzy ukończyli główne badanie fazy 3, 40 (słownie czterdziestu) zostało włączonych do badania prospektywnego produktu leczniczego PROCYSBI, które pozostało otwarte, dopóki lekarz prowadzący nie mógł przepisać produktu leczniczego PROCYSBI. W tym badaniu stężenie cystyny w leukocytach, mierzone z zastosowaniem badania mieszanych leukocytów, przez cały czas było utrzymywane pod kontrolą i wynosiło średnio <1 nmol hemicystyny/mg białka. Szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. eGFR – estimated glomerular filtration rate) nie zmieniał się w populacji badanej przez cały czas badania.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Względna biodostępność wynosi około 125% w porównaniu z cysteaminą o natychmiastowym uwalnianiu.

Przyjmowanie pokarmów na 30 minut przed dawką obniża wchłanianie produktu leczniczego PROCYSBI (zmniejszenie ekspozycji na lek o około 35%), podobnie jak przyjmowanie pokarmów na 30 min po dawce (zmniejszenie ekspozycji na lek o około 16% lub 45% w przypadku odpowiednio nienaruszonych lub otwartych kapsułek). Przyjmowanie pokarmów dwie godziny po dawce nie wpływało na wchłanianie produktu leczniczego PROCYSBI.

Dystrybucja

Wiązanie cysteaminy z białkami osocza, głównie albuminą *in vitro* wynosi około 54% i jest niezależne od stężenia leku w osoczu w zakresie dawek terapeutycznych.

Metabolizm

U czterech pacjentów wydalanie niezmienionej cysteaminy z moczem mieściło się w zakresie od 0,3% do 1,7% całkowitej dawki dobowej; większość cysteaminy jest wydalana w postaci siarczanu.

Dane z badań *in vitro* sugerują, że dwuwinian cysteaminy może być metabolizowany przez kilka enzymów cytochromu, w tym CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP2E1. Enzymy CYP2A6 i CYP3A4 nie uczestniczyły w metabolizmie dwuwinianu cysteaminy w warunkach doświadczalnych.

Eliminacja

Okres półtrwania dwuwinianu cysteaminy w fazie eliminacji wynosi około 4 godzin.

Dwuwinian cysteaminy nie jest inhibitorem enzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ani CYP3A4 w warunkach *in vitro*.

In vitro: Dwuwinian cysteaminy jest substratem P-gp i OCT2, lecz nie BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ani OCT1. Dwuwinian cysteaminy nie jest inhibitorem OAT1, OAT3 ani OCT2.

Specjalne grupy pacjentów

Farmakokinetyki dwuwinianu cysteaminy nie badano w specjalnych grupach pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W opublikowanych badaniach genotoksyczności dotyczących cysteaminy, stwierdzono indukcję aberracji chromosomowych w kulturach eukariotycznych linii komórkowych. Szczegółowe badania cysteaminy nie wykazały żadnego działania mutagennego w teście Ames ani działania klastogennego w teście mikrojądrowym u myszy. Badanie rewersji mutacji u bakterii („test Ames”) przeprowadzone z użyciem dwuwinianu cysteaminy stosowanego w produkcie leczniczym PROCYSBI nie wykazało żadnego działania mutagennego.

Badania dotyczące wpływu na reprodukcję wykazały toksyczne działanie na rozwój zarodka i płodu (resorpcja i utrata zarodka po zagnieżdżeniu) u szczurów podczas stosowania dawki 100 mg/kg/dobę i królików otrzymujących cysteaminę w dawce 50 mg/kg/dobę. U szczurów opisane zostało działanie teratogenne w przypadku, gdy cysteamina była podawana w okresie organogenezy w dawce 100 mg/kg/dobę.

Odpowiada to dawce 0,6 g/m²/dobę u szczurów, nieznacznie niższej od zalecanej klinicznej dawki podtrzymującej cysteaminy, czyli 1,3 g/m²/dobę. Zmniejszenie płodności szczurów zaobserwowano podczas stosowania dawki 375 mg/kg/dobę. Dawka ta powodowała opóźnienie przyrostu masy ciała. Podczas stosowania tej dawki następowało także zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz współczynnika przeżycia potomstwa w okresie laktacji. Duże dawki cysteaminy zaburzają zdolność samic do karmienia potomstwa. Pojedyncze dawki hamują wydzielanie prolaktyny u zwierząt.

Podawanie cysteaminy u noworodków szczurzych indukuje występowanie zaćmy.

Duże dawki cysteaminy, podawane doustnie lub pozajelitowo powodują powstawanie wrzodów dwunastnicy u szczurów i myszy, ale nie u małp. Doświadczalne podawanie produktu powoduje zmniejszenie wydzielania somatostatyny u kilku gatunków zwierząt. Następstwa takiego działania w przypadku klinicznego zastosowania produktu nie są znane.

Nie wykonano żadnych badań nad rakotwórczością dwuwinienu cysteaminy pod postacią dojelitowych kapsułek twardych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

celuloza mikrokrystaliczna
kopolimer kwasu metakrylowego - akrylanu metylu (1:1)
hypromeloza
talk
cytrynian trietylu
laurylosiarczan sodu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Nieotwarte saszetki można przechowywać przez okres do 4 miesięcy w temperaturze poniżej 25°C, chroniąc przed światłem i wilgocią; po upływie tego okresu produkt leczniczy należy usunąć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać saszetki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

W okresie ważności produkt leczniczy można przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) przez okres 4 miesięcy (patrz punkt 6.3).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetki składające się z wielowarstwowej folii: politereftalan etylenu, aluminium i polietylen o niskiej gęstości (LDPE).

Opakowania zawierające 120 saszetek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie produktu leczniczego do stosowania

Każda saszetka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wysypywanie zawartości kapsułki na pokarm

Saszetki z poranną lub wieczorną dawką należy otworzyć i wysypać zawartość do około 100 gramów musu jabłkowego lub dżemu owocowego. Delikatnie wymieszać, tworząc mieszaninę granulek cysteaminy z miękkim pokarmem. Całą mieszaninę należy zjeść. Można ją popić 250 ml dozwolonego kwaśnego płynu: sokiem owocowym (np. z pomarańczy lub innego kwaśnego owocu) lub wodą. Mieszaninę należy zjeść w ciągu 2 godzin od przygotowania i między przygotowaniem a spożyciem może być przechowywana w lodówce.

Podawanie poprzez sondę do żywienia

Saszetki z poranną lub wieczorną dawką należy otworzyć i wysypać zawartość do około 100 gramów musu jabłkowego lub dżemu owocowego. Delikatnie wymieszać, tworząc mieszaninę granulek cysteaminy z miękkim pokarmem. Tę mieszaninę należy następnie podać poprzez zgłębnik gastrostomijny, nosowo-żołądkowy lub gastrostomijno-jejunostomijny za pomocą strzykawki z końcówką cewnikową.

Przed podaniem produktu leczniczego PROCYSBI: Odpiąć klips zgłębnika gastrostomijnego i przyłączyć sondę. Przepłukać 5 ml wody w celu przemycia zgłębnika. Pobrać mieszaninę do strzykawki. W przypadku stosowania ze zgłębnikiem prostym lub w bolusie ze strzykawką cewnikową zaleca się stosowanie maksymalnie 60 ml mieszaniny. Umieścić otwór strzykawki zawierającej mieszaninę produktu leczniczego PROCYSBI/musu jabłkowego/dżemu owocowego w otworze sondy do żywienia i wypełnić ją całkowicie mieszaniną: delikatne naciskanie na strzykawkę i trzymanie sondy do żywienia poziomo podczas podawania może zapobiec jej zatkaniu. W celu uniknięcia zatkania zaleca się również stosowanie kleistego pokarmu, takiego jak mus jabłkowy lub dżem owocowy, z szybkością około 10 ml co 10 sekund aż do całkowitego opróżnienia strzykawki. Powtarzać powyższy krok do momentu podania całej mieszaniny. Po podaniu produktu leczniczego PROCYSBI pobrać 10 ml soku owocowego lub wody do drugiej strzykawki i przepłukać zgłębnik gastrostomijny, upewniając się, że mieszanina musu jabłkowego/dżemu owocowego ani granulatu nie utknęły w zgłębniku. Mieszaninę należy podać w ciągu 2 godzin od przygotowania i między przygotowaniem a spożyciem może być przechowywana w lodówce. Należy zużyć całą mieszaninę.

Dodawanie do soku pomarańczowego lub innego soku z kwaśnego owocu lub wody

Saszetki z poranną lub wieczorną dawką należy otworzyć i wysypać zawartość do około 100–150 ml soku z kwaśnego owocu lub wody. Możliwości podawania dawki są następujące:

- Opcja 1/strzykawka: Mieszać delikatnie przez 5 minut, następnie pobrać mieszaninę granulek cysteaminy i soku z kwaśnego owocu lub wody do strzykawki do dawkowania.
- Opcja 2/kubek: Mieszać delikatnie przez 5 minut w kubku lub delikatnie wstrząsać przez 5 minut w kubku z przykrywką (np. kubku „niekapku”). Wypić mieszaninę granulek cysteaminy i soku z kwaśnego owocu lub wody.

Mieszaninę należy podać (wypić) w ciągu 30 minut od przygotowania i między przygotowaniem a spożyciem może być przechowywana w lodówce.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 września 2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 Lipca 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

PROCYSBI 25 mg dojelitowe kapsułki twarde
cysteamina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 25 mg cysteaminy (w postaci dwuwiniianu merkaptaminy).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Dojelitowa kapsułka twarda

60 dojelitowych kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Usunąć 30 dni po otwarciu opakowania foliowego.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Po otwarciu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/861/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

PROCYSBI 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA BUTELCE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

PROCYSBI 25 mg dojelitowe kapsułki twarde
cysteamina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 25 mg cysteaminy (w postaci dwuwiniianu merkaptaminy).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Dojelitowa kapsułka twarda

60 dojelitowych kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Usunąć 30 dni po otwarciu opakowania foliowego.
Data otwarcia:
Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Po otwarciu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/861/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

PROCYSBI 75 mg dojelitowe kapsułki twarde
cysteamina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 75 mg cysteaminy (w postaci dwuwiniianu merkaptaminy).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Dojelitowa kapsułka twarda

250 dojelitowych kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Usunąć 30 dni po otwarciu opakowania foliowego.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Po otwarciu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/861/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

PROCYSBI 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA BUTELCE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

PROCYSBI 75 mg dojelitowe kapsułki twarde
cysteamina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 75 mg cysteaminy (w postaci dwuwiniianu merkaptaminy).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Dojelitowa kapsułka twarda

250 dojelitowych kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Usunąć 30 dni po otwarciu opakowania foliowego.
Data otwarcia:
Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Po otwarciu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/861/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

PROCYSBI 75 mg granulat dojelitowy
cysteamina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszетка zawiera 75 mg cysteaminy (w postaci dwuwiniianu merkaptaminy).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Granulat dojelitowy

120 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Każda saszетка jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Nie wolno rozgryzać ani żuć.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać saszетки w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Nieotwarte saszетки można przechowywać przez okres do 4 miesięcy w temperaturze poniżej 25°C;
po upływie tego okresu produkt leczniczy należy usunąć.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/861/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

PROCYSBI 75 mg granulat

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

PROCYSBI 75 mg granulat dojelitowy
cysteamina

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie doustne

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

75 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

PROCYSBI 300 mg granulat dojelitowy
cysteamina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszетка zawiera 300 mg cysteaminy (w postaci dwuwiniianu merkaptaminy).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Granulat dojelitowy

120 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Każda saszетка jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użyciu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Nie wolno rozgryzać ani żuć.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać saszетки w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Nieotwarte saszетки można przechowywać przez okres do 4 miesięcy w temperaturze poniżej 25°C;
po upływie tego okresu produkt leczniczy należy usunąć.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/861/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

PROCYSBI 300 mg granulat

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

PROCYSBI 300 mg granulat dojelitowy
cysteamina

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie doustne

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

300 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

PROCYSBI 25 mg dojelitowe kapsułki twarde PROCYSBI 75 mg dojelitowe kapsułki twarde

cysteamina (dwuwinian merkaptaminy)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest PROCYSBI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem PROCYSBI
3. Jak przyjmować PROCYSBI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać PROCYSBI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest PROCYSBI i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną PROCYSBI jest cysteamina (znana też jako merkaptamina) i jest on stosowany w leczeniu cystynozy nefropatycznej u dzieci oraz dorosłych. Cystynozą jest chorobą zaburzającą pracę całego organizmu, w której występuje nagromadzenie nadmiernych ilości aminokwasu cystyny w różnych narządach, np. nerkach, gałkach ocznych, mięśniach, trzustce i mózgu. Nagromadzenie cystyny powoduje uszkodzenie nerek oraz wydalanie nadmiernych ilości glukozy, białek i elektrolitów. W poszczególnych narządach zmiany występują w różnym wieku.

PROCYSBI reaguje z cystyną w celu zmniejszenia jej stężenia w komórkach. Aby zapewnić maksymalną skuteczność leczenia cysteamina, należy rozpocząć je niezwłocznie po potwierdzeniu rozpoznania cystynozy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem PROCYSBI

Kiedy nie przyjmować PROCYSBI

- Jeśli pacjent ma uczulenie na cysteaminę (znaną też jako merkaptamina) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjent ma uczulenie na penicylaminę (nie jest to „penicylina”, ale lek stosowany w leczeniu choroby Wilsona).
- Jeśli pacjentka karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania PROCYSBI należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- Ponieważ cysteamina przyjmowana doustnie nie zapobiega odkładaniu kryształów cystyny w oku, należy nadal przyjmować cysteaminę pod postacią kropli do oczu, zgodnie z zaleceniem lekarza.

- Całych kapsułek z cysteaminą nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 6 lat ze względu na ryzyko zadławienia (patrz punkt 3, „Jak stosować PROCYSBI – Sposób podawania”).
- U pacjentów leczonych dużymi dawkami cysteaminy mogą wystąpić poważne zmiany skórne. Lekarz będzie regularnie badać skórę i układ kostny, aby w razie potrzeby zmniejszyć dawkę leku lub całkowicie go odstawić (patrz punkt 4).
- U pacjentów leczonych cysteaminą mogą wystąpić wrzody żołądka lub jelita oraz krwawienie z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4).
- Podczas przyjmowania cysteaminy mogą wystąpić też inne objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, jadłowstręt i ból brzucha. Jeśli wystąpią, lekarz może zalecić odstawienie leku lub zmniejszenie dawki.
- Należy omówić z lekarzem wszelkie podejrzane objawy lub zmiany w obrębie przewodu pokarmowego.
- Objawy takie jak napady padaczkowe, zmęczenie, senność, depresja i zaburzenia mózgu (encefalopatia) również mogą wystąpić podczas stosowania cysteaminy. Jeśli wystąpią, należy powiadomić lekarza, który odpowiednio dostosuje dawkę.
- Przyjmowanie cysteaminy może spowodować nieprawidłowości w pracy wątroby lub obniżenie liczby białych krwinek (leukopenię). Lekarz zaleci rutynowe wykonywanie morfologii krwi i badań czynności wątroby.
- Lekarz będzie również wykonywać regularne badania, aby wykluczyć wystąpienie łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego (lub rzekomego guza mózgu [pseudotumor cerebri]) i/lub obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, które były związane z leczeniem cysteaminą. Konieczne są regularne badania oczu w celu wczesnego rozpoznania i leczenia tych dolegliwości, co zapobiegnie utracie wzroku.

PROCYSBI a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Jeśli lekarz przepisze wodorowęglany, nie należy ich przyjmować w tym samym czasie, co PROCYSBI. Wodorowęglany należy przyjmować w odstępie przynajmniej godziny od przyjęcia dawki tego leku.

Stosowanie PROCYSBI z jedzeniem i piciem

Na co najmniej 1 godzinę przed przyjęciem i 1 godzinę po przyjęciu PROCYSBI należy unikać spożywania posiłków z dużą zawartością tłuszczów lub białek, jak również jedzenia i napojów, które mogą zmniejszać kwasowość żołądka, takich jak mleko lub jogurt. Jeśli okaże się to niemożliwe, można zjeść wyłącznie niewielką (około 100 g) porcję jedzenia (najlepiej węglowodanów, np. chleb, makaron, owoce) w ciągu godziny poprzedzającej dawkę PROCYSBI lub następującej po niej. Kapsułkę należy połknąć, popijając ją kwaśnym napojem (takim jak sok pomarańczowy lub inny sok z kwaśnego owocu) lub wodą. Dzieci i pacjenci z zaburzeniami połykania, patrz punkt 3 „Jak przyjmować PROCYSBI – Sposób podawania”.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy stosować tego leku w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentka powinna wykonać test ciążowy i uzyskać wynik ujemny. Podczas leczenia należy stosować odpowiednią metodę antykoncepcji. Kobiety w ciąży lub planujące ciążę powinny niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza, dotyczącej odstawienia tego leku, ponieważ dalsze jego stosowanie może być szkodliwe dla nienarodzonego dziecka.

Nie stosować tego leku, jeśli karmi się piersią (patrz punkt 2: „Kiedy nie przyjmować PROCYSBI”).

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten lek może powodować senność. Na początku leczenia nie należy prowadzić samochodu, obsługiwać maszyn ani wykonywać czynności potencjalnie niebezpiecznych, dopóki nie pozna się wpływu leku na swój organizm.

PROCYSBI zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować PROCYSBI

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka przepisana konkretnej osobie dorosłej lub dziecku zależy od wieku i masy ciała pacjenta. Docelowa dawka podtrzymująca wynosi 1,3 g/m²/dobę.

Schemat dawkowania

Ten lek należy przyjmować dwa razy na dobę, co 12 godzin. Aby uzyskać najwięcej korzyści ze stosowania leku, należy unikać przyjmowania posiłków i produktów pochodzenia mlecznego przez 1 godzinę przed przyjęciem dawki PROCYSBI i 1 godzinę po przyjęciu dawki. Jeśli okaże się to niemożliwe, można zjeść wyłącznie niewielką (około 100 g) porcję jedzenia (najlepiej węglowodanów, np. chleb, makaron, owoce) w ciągu godziny poprzedzającej dawkę PROCYSBI lub następującej po niej.

Ważne jest, aby zażywać PROCYSBI w stałych odstępach czasu.

Nie zwiększać i nie zmniejszać ilości leku bez zgody lekarza.

Całkowita dawka nie powinna zwykle przekraczać 1,95 g/m²/dobę.

Czas trwania leczenia

PROCYSBI należy stosować przez całe życie, zgodnie z zaleceniami lekarza.

Sposób podawania

Lek należy przyjmować wyłącznie doustnie.

Aby zapewnić prawidłowe działanie tego leku, konieczne jest przestrzeganie poniższych wskazówek:

- W przypadku pacjentów, którzy mogą połknąć całą kapsułkę:
Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając ją kwaśnym napojem (takim jak sok pomarańczowy lub inny sok z kwaśnego owocu) lub wodą. Nie rozgniatać ani nie rozgryzać kapsułek lub zawartości kapsułek. Dzieci w wieku poniżej 6 lat mogą nie być w stanie połknąć dojelitowych kapsułek twardych i mogą się zadławić. PROCYSBI można podawać dzieciom w wieku poniżej 6 lat, otwierając kapsułki i wysypując zawartość na pokarm lub płyn, zgodnie z instrukcją zamieszczoną poniżej.
- W przypadku pacjentów, którzy nie mogą połknąć całej kapsułki lub którzy stosują sondę do żywienia:
Wysypywanie zawartości kapsułki na pokarm
Otworzyć dojelitowe kapsułki twarde i wsypać zawartość (granulat) do około 100 gramów pokarmu, np. do musu jabłkowego lub dżemu owocowego.
Delikatnie wymieszać granulaty z miękkim pokarmem, tworząc mieszaninę granulatu i pokarmu. Zjeść całą mieszaninę. Następnie wypić około 250 ml kwaśnego napoju (takiego jak sok pomarańczowy lub dowolny kwaśny sok) lub wody, aby ułatwić połknięcie mieszaniny. Jeśli pacjent nie spożył mieszaniny natychmiast, można ją przechowywać w lodówce (2°C-8°C) od czasu przygotowania do podania i spożyć w ciągu 2 godzin od przygotowania. Nie wolno pozostawiać resztek mieszaniny dłużej niż na 2 godziny.

Podawanie za pomocą sondy do żywienia

Otworzyć kapsułki dojelitowe twarde i wsypać zawartość (granulat) do około 100 gramów musu jabłkowego lub dżemu owocowego. Delikatnie wymieszać granulaty z miękkim pokarmem, tworząc mieszaninę granulatu i miękkiego pokarmu. Podawać mieszaninę za

pomocą zgłębnika gastrostomijnego, zgłębnika nosowo-żołądkowego lub zgłębnika gastrostomijnego do jejunostomii, stosując strzykawkę z końcówką cewnikową. Przed rozpoczęciem podawania PROCYSBI: Odpiąć klips zgłębnika gastrostomijnego i przyłączyć sondę. Przepłukać 5 ml wody, aby wyczyścić przycisk. Pobrać mieszaninę do strzykawki. W przypadku stosowania ze zgłębnikiem prostym lub w bolusie ze strzykawką cewnikową zaleca się stosowanie maksymalnie 60 ml mieszaniny. Umieścić otwór strzykawki zawierającej mieszaninę PROCYSBI i pokarmu w otworze sondy do żywienia i wypełnić ją całkowicie mieszaniną: delikatne naciskanie na strzykawkę i utrzymywanie sondy do żywienia poziomo podczas podawania może zapobiec jej zatkanie. Aby uniknąć zatykania się, zaleca się podawanie lepkiego jedzenia, takiego jak mus jabłkowy lub dżem owocowy, w ilości około 10 ml co 10 sekund, aż do całkowitego opróżnienia strzykawki. Powtarzać powyższy krok do momentu podania całej mieszaniny. Po podaniu PROCYSBI pobrać 10 ml soku owocowego lub wody do innej strzykawki i przepłukać sondę G, upewniając się, że ani PROCYSBI ani mieszanina pokarmu nie utknęły w sondzie G.

Jeśli pacjent nie spożył mieszaniny natychmiast, można ją przechowywać w lodówce (2°C-8°C) od czasu przygotowania do podania i spożyć w ciągu 2 godzin od przygotowania. Nie wolno pozostawiać resztek mieszaniny dłużej niż na 2 godziny.

Aby uzyskać pełne informacje na temat prawidłowego podawania produktu poprzez sondę do żywienia oraz jeśli dojdzie do zatkania sondy, należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym przyjmującego lek dziecka.

Dodawanie do soku pomarańczowego lub innego soku z kwaśnego owocu lub wody

Otworzyć dojelitowe kapsułki twarde i wsypać zawartość (granulat) do około 100 do 150 ml kwaśnego soku owocowego (takiego jak sok pomarańczowy lub dowolny kwaśny sok) lub wody. Mieszać delikatnie przez 5 minut mieszaninę napoju PROCYSBI w kubku lub wstrząsać w kubku z przykrywką (np. kubku „niekapku”) i wypić mieszaninę.

Jeśli pacjent nie wypił mieszaniny natychmiast, można ją przechowywać w lodówce (2°C-8°C) od czasu przygotowania do podania i wypić w ciągu 30 minut od przygotowania. Nie wolno pozostawiać resztek mieszaniny na dłużej niż 30 minut.

Podawanie mieszaniny napoju za pomocą strzykawki doustnej

Pobrać mieszaninę napoju do strzykawki dozującej i podać bezpośrednio do ust.

Jeśli pacjent nie spożył mieszaniny natychmiast, można ją przechowywać w lodówce (2°C-8°C) od czasu przygotowania do podania i spożyć w ciągu 30 minut od przygotowania. Nie wolno pozostawiać resztek mieszaniny na dłużej niż 30 minut.

Lekarz może zalecić lub przepisać, poza stosowaniem cysteaminy, także jeden lub kilka suplementów ważnych elektrolitów, usuwanych przez nerki. Ważne jest zażywanie tych suplementów ściśle według wskazań lekarza. W przypadku pominięcia kilku dawek suplementów albo w razie wystąpienia osłabienia lub senności należy zasięgnąć rady lekarza.

W celu ustalenia właściwej dawki PROCYSBI wymagane jest regularne wykonywanie badań krwi, aby oznaczyć stężenie cystyny w leukocytach i/lub stężenie cysteaminy we krwi. Lekarz prowadzący ustali terminy tych badań krwi. Badania te należy wykonać 12,5 godziny po podaniu wieczornej dawki poprzedniego dnia, tj. 30 minut po dawce porannej tego samego dnia. Regularne badania krwi i moczu są także konieczne w celu oznaczenia stężenia ważnych elektrolitów, co pomoże pacjentowi lub lekarzowi prowadzącemu w odpowiednim dostosowaniu dawek suplementów tych elektrolitów.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki PROCYSBI

W razie przedawkowania PROCYSBI należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym albo udać się na szpitalny oddział ratunkowy. Może wystąpić senność.

Pominięcie zastosowania PROCYSBI

W razie pominięcia dawki należy zażyć lek tak szybko jak to możliwe. Jeśli jednak opóźnienie w zażyciu leku wynosi ok. 4 godzin przed porą zażycia następnej dawki, należy pominąć dawkę nieprzyjętą i powrócić do zwykłego schematu zażywania leku.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza lub pielęgniarki w razie wystąpienia któregokolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych — może być konieczne pilne rozpoczęcie leczenia:

- Ciężka reakcja alergiczna (występuje rzadko): Należy wezwać pomoc medyczną, jeśli występują objawy reakcji alergicznej: pokrzywka; trudności w oddychaniu; obrzęk twarzy, ust, gardła lub języka.

Jeśli wystąpi którekolwiek z tych działań niepożądanych, należy niezwłocznie powiadomić lekarza. Ponieważ niektóre z tych działań niepożądanych są bardzo poważne, należy poprosić lekarza o podanie symptomów, które mogą sygnalizować ich wystąpienie.

Częste działania niepożądane (obserwowane u mniej niż 1 na 10 pacjentów):

- Wysypka skórna: Należy powiadomić lekarza, jeśli wystąpi wysypka skórna. Może być konieczne tymczasowe odstawienie leku PROCYSBI do momentu ustąpienia wysypki. Jeśli wysypka ma ciężki przebieg, lekarz może zdecydować o przerwaniu leczenia cysteaminą.
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających czynności wątroby. Lekarz zleci regularne wykonywanie tych badań.

Niezbyt częste działania niepożądane (obserwowane u mniej niż 1 na 100 pacjentów):

- Zmiany skórne, zmiany kostne i problemy ze stawami: Leczenie dużymi dawkami cysteaminy może powodować poważne zmiany skórne, w tym rozstępy skórne, urazy kości (takie jak złamania), deformację kości i problemy ze stawami. Należy badać skórę w okresie przyjmowania tego leku. Wszelkie zmiany należy zgłaszać lekarzowi. Lekarz będzie obserwował pacjenta, czy nie występują u niego takie objawy.
- Obniżenie liczby białych krwinek. Lekarz zleci regularne wykonywanie odpowiednich badań.
- Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego: U niektórych pacjentów przyjmujących cysteaminę występują napady padaczkowe, depresja i nadmierna senność. Należy powiadomić lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów.
- Problemy żołądkowe i jelitowe (ze strony przewodu pokarmowego): U pacjentów przyjmujących cysteaminę stwierdzano wrzody i krwawienia. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza o takich objawach, jak ból brzucha lub krew w wymiocinach.
- Podczas stosowania cysteaminy obserwowano u pacjentów łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, nazywane też rzekomym guzem mózgu. To schorzenie polega na podwyższonym ciśnieniu płynów otaczających mózg. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli podczas stosowania leku PROCYSBI wystąpi jakikolwiek spośród następujących objawów: szum lub „gwizdy” w uszach, zawroty głowy, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, utrata wzroku, ból z tyłu gałki ocznej lub ból przy ruchach gałki ocznej. Lekarz będzie prowadził regularne badania, w tym badania oczu, w celu odpowiednio wczesnego rozpoznania i rozpoczęcia leczenia. Zmniejszy to ryzyko utraty wzroku.

Poniżej wymieniono inne działania niepożądane, wraz z oszacowaną częstotliwością ich występowania podczas stosowania leku PROCYSBI.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 osoby na 10):

- nudności
- wymioty

- utrata apetytu
- biegunka
- gorączka
- poczucie senności

Częste działania niepożądane:

- ból głowy
- encefalopatia
- ból brzucha
- niestrawność
- nieprzyjemny zapach ciała lub z ust
- zgaga
- zmęczenie

Niezbyt częste działania niepożądane:

- bóle nóg
- skolioza (skrzywienie kręgosłupa)
- kruchość kości
- odbarwienie włosów
- napady padaczkowe
- nerwowość
- halucynacje
- niekorzystne oddziaływanie na nerki, objawiające się puchnięciem kończyn i przybieraniem na wadze

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać PROCYSBI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie butelki po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przyjmować leku, jeśli opakowanie foliowe zostało otwarte dawniej niż przez 30 dniami. Wyrzucić otwartą butelkę i rozpocząć nową.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Po otwarciu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera PROCYSBI

- Substancją czynną leku jest cysteamina (jako dwuwinian merkaptaminy).
PROCYSBI 25 mg dojelitowe kapsułki twarde
Każda dojelitowa kapsułka twarda zawiera 25 mg cysteaminy

PROCYSBI 75 mg kapsułki dojelitowe twarde
Każda dojelitowa kapsułka twarda zawiera 75 mg cysteaminy.
- Pozostałe składniki to:
 - W kapsułkach: celuloza mikrokrystaliczna, kopolimer kwasu metakrylowego - akrylanu metylu (1:1), hypromeloza, talk, cytrynian trietylu, laurylosiarczan sodu (patrz punkt „lek PROCYSBI zawiera sól”).
 - W otoczce kapsułki: żelatyna, dwutlenek tytanu (E171), indygokarmina (E132).
 - W tuszu: szelak, powidon (K-17), dwutlenek tytanu (E171).

Jak wygląda PROCYSBI i co zawiera opakowanie

- PROCYSBI 25 mg jest dostępny pod postacią dojelitowych kapsułek twardych (o rozmiarze 15,9 x 5,8 mm). Jasnoniebieskie kapsułki z białym nadrukiem „25 mg”, z jasnoniebieskim wieczkiem z białym nadrukiem „PRO”. Biała butelka z tworzywa sztucznego zawiera 60 kapsułek. Zamknięcie ma zabezpieczenie przed dziećmi i foliowe opakowanie. W każdej butelce znajdują się dwa cylindry z tworzywa sztucznego, chroniące przed wilgocią i powietrzem.
- PROCYSBI 75 mg jest dostępny pod postacią dojelitowych kapsułek twardych (o rozmiarze 21,7 x 7,6 mm). Jasnoniebieskie kapsułki z białym nadrukiem „75 mg”, z ciemnoniebieskim wieczkiem z białym nadrukiem „PRO”. Biała butelka z tworzywa sztucznego zawiera 250 kapsułek. Zamknięcie ma zabezpieczenie przed dziećmi i foliowe opakowanie. W każdej butelce znajdują się trzy cylindry z tworzywa sztucznego, chroniące przed wilgocią i powietrzem.
- Należy zachować cylindry w butelce przez cały czas stosowania. Cylindry można wyrzucić wraz z butelką po użyciu.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

ExCEED Orphan Distribution d.o.o.
Тел.: +359 87 663 1858

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Danmark
Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland
Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα
Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

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

France
Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

Ísland
Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Magyarország
ExCEED Orphan Distribution d.o.o.
Tel.: +36 70 612 7768

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
ExCEED Orphan Distribution d.o.o.
Tel.: +48 799 090 131

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

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

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

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

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

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

PROCYSBI 75 mg granulat dojelitowy PROCYSBI 300 mg granulat dojelitowy

cysteamina (dwuwinian merkaptaminy)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest PROCYSBI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem PROCYSBI
3. Jak przyjmować PROCYSBI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać PROCYSBI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest PROCYSBI i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną PROCYSBI jest cysteamina (znana też jako merkaptamina) i jest on stosowany w leczeniu cystynozy nefropatycznej u dzieci oraz dorosłych. Cystynozą jest chorobą zaburzającą pracę całego organizmu, w której występuje nagromadzenie nadmiernych ilości aminokwasu cystyny w różnych narządach, np. nerkach, gałkach ocznych, mięśniach, trzustce i mózgu. Nagromadzenie cystyny powoduje uszkodzenie nerek oraz wydalanie nadmiernych ilości glukozy, białek i elektrolitów. W poszczególnych narządach zmiany występują w różnym wieku.

PROCYSBI reaguje z cystyną w celu zmniejszenia jej stężenia w komórkach. Aby zapewnić maksymalną skuteczność leczenia cysteamina, należy rozpocząć je niezwłocznie po potwierdzeniu rozpoznania cystynozy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem PROCYSBI

Kiedy nie przyjmować PROCYSBI

- Jeśli pacjent ma uczulenie na cysteaminę (znaną też jako merkaptamina) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjent ma uczulenie na penicylaminę (nie jest to „penicylina”, ale lek stosowany w leczeniu choroby Wilsona).
- Jeśli pacjentka karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania PROCYSBI należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- Ponieważ cysteamina przyjmowana doustnie nie zapobiega odkładaniu kryształów cystyny w oku, należy nadal przyjmować cysteaminę pod postacią kropli do oczu, zgodnie z zaleceniem lekarza.

- U pacjentów leczonych dużymi dawkami cysteaminy mogą wystąpić poważne zmiany skórne. Lekarz będzie regularnie badać skórę i układ kostny, aby w razie potrzeby zmniejszyć dawkę leku lub całkowicie go odstawić (patrz punkt 4).
- U pacjentów leczonych cysteaminą mogą wystąpić wrzody żołądka lub jelita oraz krwawienie z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4).
- Podczas przyjmowania cysteaminy mogą wystąpić też inne objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, jadłowstręt i ból brzucha. Jeśli wystąpią, lekarz może zalecić odstawienie leku lub zmniejszenie dawki.
- Należy omówić z lekarzem wszelkie podejrzane objawy lub zmiany w obrębie przewodu pokarmowego.
- Objawy takie jak napady padaczkowe, zmęczenie, senność, depresja i zaburzenia mózgu (encefalopatia) również mogą wystąpić podczas stosowania cysteaminy. Jeśli wystąpią, należy powiadomić lekarza, który odpowiednio dostosuje dawkę.
- Przyjmowanie cysteaminy może spowodować nieprawidłowości w pracy wątroby lub obniżenie liczby białych krwinek (leukopenię). Lekarz zaleci rutynowe wykonywanie morfologii krwi i badań czynności wątroby.
- Lekarz będzie również wykonywać regularne badania, aby wykluczyć wystąpienie łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego (lub rzekomego guza mózgu [pseudotumor cerebri]) i/lub obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, które były związane z leczeniem cysteaminą. Konieczne są regularne badania oczu w celu wczesnego rozpoznania i leczenia tych dolegliwości, co zapobiegnie utracie wzroku.

PROCYSBI a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Jeśli lekarz przepíše wodorowęglany, nie należy ich przyjmować w tym samym czasie, co PROCYSBI. Wodorowęglany należy przyjmować w odstępie przynajmniej godziny od przyjęcia dawki tego leku.

Stosowanie PROCYSBI z jedzeniem i pić

Na co najmniej 1 godzinę przed przyjęciem i 1 godzinę po przyjęciu PROCYSBI należy unikać spożywania posiłków z dużą zawartością tłuszczów lub białek, jak również jedzenia i napojów, które mogą zmniejszać kwasowość żołądka, takich jak mleko lub jogurt. Jeśli okaże się to niemożliwe, można zjeść wyłącznie niewielką (około 100 g) porcję jedzenia (najlepiej węglowodanów, np. chleb, makaron, owoce) w ciągu godziny poprzedzającej dawkę PROCYSBI lub następującej po niej. Patrz również punkt 3 „Jak przyjmować PROCYSBI – Sposób podawania”.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy stosować tego leku w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentka powinna wykonać test ciążowy i uzyskać wynik ujemny. Podczas leczenia należy stosować odpowiednią metodę antykoncepcji. Kobiety w ciąży lub planujące ciążę powinny niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza, dotyczącej odstawienia tego leku, ponieważ dalsze jego stosowanie może być szkodliwe dla nienarodzonego dziecka.

Nie stosować tego leku, jeśli karmi się piersią (patrz punkt 2: „Kiedy nie przyjmować PROCYSBI”).

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten lek może powodować senność. Na początku leczenia nie należy prowadzić samochodu, obsługiwać maszyn ani wykonywać czynności potencjalnie niebezpiecznych, dopóki nie pozna się wpływu leku na swój organizm.

PROCYSBI zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować PROCYSBI

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka przepisana konkretnej osobie dorosłej lub dziecku zależy od wieku i masy ciała pacjenta. Docelowa dawka podtrzymująca wynosi 1,3 g/m²/dobę.

Schemat dawkowania

Ten lek należy przyjmować dwa razy na dobę, co 12 godzin. Aby uzyskać najwięcej korzyści ze stosowania leku, należy unikać przyjmowania posiłków i produktów pochodzenia mlecznego przez 1 godzinę przed przyjęciem dawki PROCYSBI i 1 godzinę po przyjęciu dawki. Jeśli okaże się to niemożliwe, można zjeść wyłącznie niewielką (około 100 g) porcję jedzenia (najlepiej węglowodanów, np. chleb, makaron, owoce) w ciągu godziny poprzedzającej dawkę PROCYSBI lub następującej po niej.

Ważne jest, aby zażywać PROCYSBI w stałych odstępach czasu.

Nie zwiększać i nie zmniejszać ilości leku bez zgody lekarza.

Całkowita dawka nie powinna zwykle przekraczać 1,95 g/m²/dobę.

Czas trwania leczenia

PROCYSBI należy stosować przez całe życie, zgodnie z zaleceniami lekarza.

Sposób podawania

Lek należy przyjmować wyłącznie doustnie.

Każdą saszetkę można użyć tylko raz.

Aby zapewnić prawidłowe działanie tego leku, konieczne jest przestrzeganie poniższych wskazówek:
Otworzyć saszetkę i wysypać cały granulát do pokarmu (np. mus jabłkowy lub dżem owocowy) i spożyć lub podać przez sondę do żywienia lub wymieszać z kwaśnym napojem (np. sokiem pomarańczowym lub kwaśnym sokiem) lub wodą i wypić. Nie wolno rozgryzać ani żuć granulatu.

Wysypywanie zawartości saszetki na pokarm

Otworzyć saszetkę i wysypać cały granulát do około 100 gramów pokarmu, np. na mus jabłkowy lub dżem owocowy. Delikatnie wymieszać granulát z miękkim pokarmem, tworząc mieszaninę granulatu i pokarmu. Zjeść całą mieszaninę. Następnie wypić około 250 ml kwaśnego napoju (takiego jak sok pomarańczowy lub dowolny kwaśny sok owocowy) lub wody, aby ułatwić połknięcie mieszaniny.

Jeśli pacjent nie spożył mieszaniny natychmiast, można ją przechowywać w lodówce (2°C-8°C) od czasu przygotowania do podania i spożyć w ciągu 2 godzin od przygotowania. Nie wolno pozostawiać resztek mieszaniny na dłużej niż 2 godziny.

Podawanie za pomocą sondy do żywienia

Otworzyć saszetkę i wysypać granulát do około 100 gramów musu jabłkowego lub dżemu owocowego. Delikatnie wymieszać granulát z miękkim pokarmem, tworząc mieszaninę granulatu i miękkiego pokarmu. Podawać mieszaninę za pomocą sondy gastrostomijnej, zgłębnika nosowo-żołądkowego lub zgłębnika gastrostomijnego do jejunostomii, stosując strzykawkę z końcówką cewnikową. Przed rozpoczęciem podawania PROCYSBI: Odpiąć klips zgłębnika gastrostomijnego G i przyłączyć sondę. Przepłukać 5 ml wody, aby wyczyścić przycisk. Pobrać mieszaninę do strzykawki. W przypadku stosowania ze zgłębnikiem prostym lub w bolusie ze strzykawką cewnikową zaleca się stosowanie maksymalnie 60 ml mieszaniny. Umieścić otwór strzykawki zawierającej mieszaninę PROCYSBI i pokarmu w otworze sondy do żywienia i wypełnić ją całkowicie mieszaniną; delikatne naciskanie na strzykawkę i

utrzymywanie sondy do żywienia poziomo podczas podawania może zapobiec jej zatkanie. Aby uniknąć zatykania się, zaleca się podawanie lepkiego jedzenia, takiego jak mus jabłkowy lub dżem owocowy, w ilości około 10 ml co 10 sekund, aż do całkowitego opróżnienia strzykawki. Powtarzać powyższy krok do momentu podania całej mieszaniny. Po podaniu PROCYSBI pobrać 10 ml soku owocowego lub wody do innej strzykawki i przepłukać sondę G, upewniając się, że ani PROCYSBI ani mieszanina pokarmu nie utknęła w sondzie G.

Jeśli pacjent nie spożył mieszaniny natychmiast, można ją przechowywać w lodówce (2°C-8°C) od czasu przygotowania do podania i spożyć w ciągu 2 godzin od przygotowania. Nie wolno pozostawiać resztek mieszaniny dłużej niż na 2 godziny.

Aby uzyskać pełne informacje na temat prawidłowego podawania produktu poprzez sondę do żywienia oraz jeśli dojdzie do zatkania sondy, należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym przyjmującego lek dziecka.

Dodawanie do soku pomarańczowego lub innego soku z kwaśnego owocu lub wody

Otworzyć saszetkę i wysypać granulat do około 100 ml lub 150 ml kwaśnego soku owocowego (takiego jak sok pomarańczowy lub dowolny kwaśny sok) lub wody. Mieszać delikatnie przez 5 minut mieszaninę napoju PROCYSBI w kubku lub wstrząsać w kubku z przykrywką (np. kubku „niekapku”) i wypić mieszaninę.

Jeśli pacjent nie wypił mieszaniny natychmiast, można ją przechowywać w lodówce (2°C-8°C) od czasu przygotowania do podania i wypić w ciągu 30 minut od przygotowania. Nie wolno pozostawiać resztek mieszaniny na dłużej niż 30 minut.

Podawanie mieszaniny napoju za pomocą strzykawki doustnej

Pobrać mieszaninę napoju do strzykawki dozującej i podać bezpośrednio do ust.

Jeśli pacjent nie spożył mieszaniny natychmiast, można ją przechowywać w lodówce (2°C-8°C) od czasu przygotowania do podania i spożyć w ciągu 30 minut od przygotowania. Nie wolno pozostawiać resztek mieszaniny na dłużej niż 30 minut.

Lekarz może zalecić lub przepisać, poza stosowaniem cysteaminy, także jeden lub kilka suplementów ważnych elektrolitów, usuwanych przez nerki. Ważne jest zażywanie tych suplementów ściśle według wskazówek lekarza. W przypadku pominięcia kilku dawek suplementów albo w razie wystąpienia osłabienia lub senności należy zasięgnąć rady lekarza.

W celu ustalenia właściwej dawki PROCYSBI wymagane jest regularne wykonywanie badań krwi, aby oznaczyć stężenie cystyny w leukocytach i/lub stężenie cysteaminy we krwi. Lekarz prowadzący ustali terminy tych badań krwi. Badania te należy wykonać 12,5 godziny po podaniu wieczornej dawki poprzedniego dnia, tj. 30 minut po dawce porannej tego samego dnia. Regularne badania krwi i moczu są także konieczne w celu oznaczenia stężenia ważnych elektrolitów, co pomoże pacjentowi lub lekarzowi prowadzącemu w odpowiednim dostosowaniu dawek suplementów tych elektrolitów.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki PROCYSBI

W razie przedawkowania PROCYSBI należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym albo udać się na szpitalny oddział ratunkowy. Może wystąpić senność.

Pominięcie zastosowania PROCYSBI

W razie pominięcia dawki należy zażyć lek tak szybko jak to możliwe. Jeśli jednak opóźnienie w zażyciu leku wynosi ok. 4 godzin przed porą zażycia następnej dawki, należy pominąć dawkę nieprzyjętą i powrócić do zwykłego schematu zażywania leku.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza lub pielęgniarki w razie wystąpienia któregokolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych — może być konieczne pilne rozpoczęcie leczenia:

- Ciężka reakcja alergiczna (występuje rzadko): Należy wezwać pomoc medyczną, jeśli występują objawy reakcji alergicznej: pokrzywka; trudności w oddychaniu; obrzęk twarzy, ust, gardła lub języka.

Jeśli wystąpi którekolwiek z tych działań niepożądanych, należy niezwłocznie powiadomić lekarza. Ponieważ niektóre z tych działań niepożądanych są bardzo poważne, należy poprosić lekarza o podanie symptomów, które mogą sygnalizować ich wystąpienie.

Częste działania niepożądane (obserwowane u mniej niż 1 na 10 pacjentów):

- Wysypka skórna: Należy powiadomić lekarza, jeśli wystąpi wysypka skórna. Może być konieczne tymczasowe odstawienie leku PROCYSBI do momentu ustąpienia wysypki. Jeśli wysypka ma ciężki przebieg, lekarz może zdecydować o przerwaniu leczenia cysteaminą.
- Nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających czynności wątroby. Lekarz zleci regularne wykonywanie tych badań.

Niezbyt częste działania niepożądane (obserwowane u mniej niż 1 na 100 pacjentów):

- Zmiany skórne, zmiany kostne i problemy ze stawami: Leczenie dużymi dawkami cysteaminy może powodować poważne zmiany skórne, w tym rozstępy skórne, urazy kości (takie jak złamania), deformację kości i problemy ze stawami. Należy badać skórę w okresie przyjmowania tego leku. Wszelkie zmiany należy zgłaszać lekarzowi. Lekarz będzie obserwował pacjenta, czy nie występują u niego takie objawy.
- Obniżenie liczby białych krwinek. Lekarz zleci regularne wykonywanie odpowiednich badań.
- Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego: U niektórych pacjentów przyjmujących cysteaminę występują napady padaczkowe, depresja i nadmierna senność. Należy powiadomić lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów.
- Problemy żołądkowe i jelitowe (ze strony przewodu pokarmowego): U pacjentów przyjmujących cysteaminę stwierdzano wrzody i krwawienia. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza o takich objawach, jak ból brzucha lub krew w wymiocinach.
- Podczas stosowania cysteaminy obserwowano u pacjentów łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, nazywane też rzekomym guzem mózgu. To schorzenie polega na podwyższonym ciśnieniu płynów otaczających mózg. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli podczas stosowania leku PROCYSBI wystąpi jakikolwiek spośród następujących objawów: szum lub „gwizdy” w uszach, zawroty głowy, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie, utrata wzroku, ból z tyłu gałki ocznej lub ból przy ruchach gałki ocznej. Lekarz będzie prowadził regularne badania, w tym badania oczu, w celu odpowiednio wczesnego rozpoznania i rozpoczęcia leczenia. Zmniejszy to ryzyko utraty wzroku.

Poniżej wymieniono inne działania niepożądane, wraz z oszacowaną częstotliwością ich występowania podczas stosowania leku PROCYSBI.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 osoby na 10):

- nudności
- wymioty
- utrata apetytu
- biegunka
- gorączka
- poczucie senności

Częste działania niepożądane:

- ból głowy
- encefalopatia
- ból brzucha
- niestrawność
- nieprzyjemny zapach ciała lub z ust
- zgaga
- zmęczenie

Niezbyt częste działania niepożądane:

- bóle nóg
- skolioza (skrzywienie kręgosłupa)
- kruchość kości
- odbarwienie włosów
- napady padaczkowe
- nerwowość
- halucynacje
- niekorzystne oddziaływanie na nerki, objawiające się puchnięciem kończyn i przybieraniem na wadze

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać PROCYSBI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i saszetce po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać saszetki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Nieotwarte saszetki można przechowywać przez okres do 4 miesięcy poza lodówką w temperaturze poniżej 25°C. Po upływie tego okresu produkt leczniczy należy usunąć.

Każda saszetka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje**Co zawiera PROCYSBI**

- Substancją czynną leku jest cysteamina (jako dwuwiniian merkaptaminy).
PROCYSBI 75 mg granulat dojelitowy
Każda saszetka granulatu dojelitowego zawiera 75 mg cysteaminy.

PROCYSBI 300 mg granulat dojelitowy

Każda saszetka granulatu dojelitowego zawiera 300 mg cysteaminy.

Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, kopolimer kwasu metakrylowego - akrylanu metylu (1:1), hypromeloza, talk, cytrynian trietylu, laurylosiarczan sodu (patrz punkt „Lek PROCYSBI zawiera sól”).

Jak wygląda PROCYSBI i co zawiera opakowanie

- PROCYSBI 75 mg jest dostępny pod postacią białego do prawie białego granulatu dojelitowego w saszetkach. Każde opakowanie zawiera 120 saszetek.
- PROCYSBI 300 mg jest dostępny pod postacią białego do prawie białego granulatu w saszetkach. Każde opakowanie zawiera 120 saszetek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

ExCEEEd Orphan Distribution d.o.o.
Тел.: +359 87 663 1858

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ExCEEEd Orphan Distribution d.o.o.
Tel.: +36 70 612 7768

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

ExCEED Orphan Distribution d.o.o.
Tel.: +48 799 090 131

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.