**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

PROCYSBI 25 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

PROCYSBI 75 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

PROCYSBI 25 mg σκληρό καψάκιο

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 25 mg κυστεαμίνης (ως διτρυγική μερκαπταμίνη).

PROCYSBI 75 mg σκληρό καψάκιο

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 75 mg κυστεαμίνης (ως διτρυγική μερκαπταμίνη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια.

PROCYSBI 25 mg σκληρό καψάκιο

Γαλάζιο σκληρό καψάκιο μεγέθους 3 το οποίο φέρει τυπωμένη με λευκό χρώμα την ένδειξη «25 mg» και γαλάζιο κάλυμμα που φέρει τυπωμένο με λευκό χρώμα το λογότυπο «PRO».

PROCYSBI 75 mg σκληρό καψάκιο

Γαλάζιο σκληρό καψάκιο μεγέθους 0 το οποίο φέρει τυπωμένη με λευκό χρώμα την ένδειξη «75 mg» και σκούρο μπλε κάλυμμα που φέρει τυπωμένο με λευκό χρώμα το λογότυπο «PRO».

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το PROCYSBIενδείκνυται για τη θεραπεία της επιβεβαιωμένηςνεφροπαθούς κυστίνωσης. Η κυστεαμίνη μειώνει τη συσσώρευση της κυστίνης σε ορισμένα κύτταρα (π.χ. λευκοκύτταρα, μυϊκά και ηπατικά κύτταρα) ασθενών με νεφροπαθή κυστίνωση και, όταν η αγωγή ξεκινήσει νωρίς, καθυστερεί την ανάπτυξη της νεφρικής δυσλειτουργίας.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η θεραπεία με PROCYSBI πρέπει να ξεκινάει υπό την επίβλεψη γιατρού εξειδικευμένου στη θεραπεία της κυστίνωσης.

Για την επίτευξη της μέγιστης αποτελεσματικότητας, η θεραπεία με την κυστεαμίνη πρέπει να αρχίσει αμέσως μετά την επιβεβαίωση της διάγνωσης (π.χ. αυξημένα επίπεδα κυστίνης των λευκοκυττάρων).

Δοσολογία

Η συγκέντρωση της κυστίνης των λευκοκυττάρων (WBC) μπορεί για παράδειγμα να μετρηθεί με διαφορετικές τεχνικές, όπως τα ειδικά υποσύνολα WBC (π.χ. δοκιμασία κοκκιοκυττάρων) ή η δοκιμασία μικτών λευκοκυττάρων, όπου η κάθε δοκιμασία έχει διαφορετικές τιμές στόχους. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να ανατρέχουν στους θεραπευτικούς στόχους των ειδικών δοκιμασιώνπου παρέχονται από μεμονωμένα εξεταστικά εργαστήρια, όταν πρέπει να λάβουν αποφάσεις σχετικά με τη διάγνωση και τη δοσολογία του PROCYSBI σε ασθενείς με κυστίνωση. Για παράδειγμα, ο στόχος της θεραπείας είναι να διατηρήσει τα επίπεδα κυστίνης των WBC κάτω από 1 nmol ημικυστίνης/mg πρωτεΐνης (όταν μετρώνται με τη χρήση της δοκιμασίας των μικτών λευκοκυττάρων), 30 λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν σταθερή δόσηPROCYSBI και δεν έχουν εύκολη πρόσβαση σε κατάλληλες εγκαταστάσεις για τη μέτρηση των επιπέδων κυστίνης των λευκοκυττάρων, ο στόχος της θεραπείας θα πρέπει να είναι η διατήρησητης συγκέντρωσης κυστεαμίνης στο πλάσμα άνω των 0,1 mg/L, 30 λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης.

Χρόνος μέτρησης: Το PROCYSBI πρέπει να χορηγείται κάθε 12 ώρες. Ο προσδιορισμός των επιπέδων κυστίνης των λευκοκυττάρων ή/και της κυστεαμίνης στο πλάσμα πρέπει να πραγματοποιείται 12,5 ώρες μετά από τη βραδινή δόση της προηγούμενης ημέρας και συνεπώς 30 λεπτά μετά τη λήψη της επόμενης πρωινής δόσης.

*Αλλαγή της θεραπείας ασθενών που λαμβάνουν σκληρά καψάκια διτρυγικής κυστεαμίνης άμεσης αποδέσμευσης*

Οι ασθενείς με κυστίνωση που λαμβάνουν διτρυγική κυστεαμίνη άμεσης αποδέσμευσης μπορούν να λάβουν εναλλακτικά συνολική ημερήσια δόση PROCYSBI ίση με τη συνολική ημερήσια δόση διτρυγικής κυστεαμίνης άμεσης αποδέσμευσης που λάμβαναν προηγουμένως. Η συνολική ημερήσια δόση πρέπει να διαιρείται διά δύο και να χορηγείται κάθε 12 ώρες. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση κυστεαμίνης είναι 1,95 g/m2/ημέρα. Η χρήση δόσεων άνω των 1,95 g/m2/ημέρα δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς που αλλάζουν τη θεραπεία τους από διτρυγική κυστεαμίνη άμεσης αποδέσμευσης σε PROCYSBI πρέπει να υποβάλλονται σε εξέταση των επιπέδων κυστίνης των λευκοκυττάρων μετά από 2 εβδομάδες και, στη συνέχεια, κάθε 3 μήνες για την αξιολόγηση της βέλτιστης δόσης, όπως αναφέρεται και ανωτέρω.

*Νεοδιαγνωσθέντες ενήλικες ασθενείς*

Στους νεοδιαγνωσθέντες ενήλικες ασθενείς η θεραπεία πρέπει να ξεκινάει με τη χορήγηση 1/6 έως 1/4 της δόσης στόχου συντήρησης του PROCYSBI. Η δόση στόχος της συντήρησης είναι 1,3 g/m2/ημέρα, διαιρούμενη σε δύο δόσεις, μία κάθε 12 ώρες. Η δόση πρέπει να αυξάνεται εάν η αντοχή είναι ικανοποιητική και τα επίπεδα κυστίνης των λευκοκυττάρων παραμένουν πάνω από 1 nmol ημικυστίνης/mg πρωτεΐνης (όταν μετρώνται με τη χρήση της δοκιμασίας μικτών λευκοκυττάρων). Η μέγιστη συνιστώμενη δόση κυστεαμίνης είναι 1,95 g/m2/ημέρα. Η χρήση δόσεων άνω των 1,95 g/m2/ημέρα δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι τιμές στόχοι που παρέχονται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος λαμβάνονται από τη χρήση της δοκιμασίας μικτών λευκοκυττάρων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι στόχοι της θεραπείας για την εξάλειψη της κυστίνης είναι ειδικοί για κάθε δοκιμασία και διαφορετικές δοκιμασίες έχουν συγκεκριμένους θεραπευτικούς στόχους. Συνεπώς, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει αν ανατρέχουν στους θεραπευτικούς στόχους των ειδικών δοκιμασιών που παρέχονται από μεμονωμένα εξεταστικά εργαστήρια.

*Νεοδιαγνωσθέντες παιδιατρικοί ασθενείς*

Η δόση στόχος συντήρησης των 1,3 g/m2/ημέρα μπορεί να υπολογιστεί προσεγγιστικά με βάση τον ακόλουθο πίνακα, ο οποίος λαμβάνει υπόψη την επιφάνεια σώματος και το βάρος.

| **Βάρος σε κιλά** | **Συνιστώμενη δόση σε mg**  **Ανά 12 ώρες\*** |
| --- | --- |
| 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 |

\* Ενδέχεται να απαιτείται υψηλότερη δόση για την επίτευξη της συγκέντρωσης στόχου κυστίνης των WBC.

Η χρήση δόσεων άνω των 1,95 g/m2/ημέρα δεν συνιστάται.

*Ειδικοί πληθυσμοί*

*Ασθενείς με μειωμένη ανεκτικότητα*

Οι ασθενείς με μειωμένη ανεκτικότητα μπορούν να αποκομίσουν σημαντικό όφελος εάν τα επίπεδα κυστίνης των λευκοκυττάρων τους είναι κάτω από 2 nmol ημικυστίνης/mg πρωτεΐνης (όταν μετρώνται με χρήση της δοκιμασίας μικτών λευκοκυττάρων). Για την επίτευξη του εν λόγω επιπέδου, η δόση κυστεαμίνης μπορεί να αυξηθεί σε 1,95 g/m2/ημέρα το μέγιστο. Η δόση του 1,95 g/m2/ημέρα διτρυγικής κυστεαμίνης άμεσης αποδέσμευσης έχει συσχετιστεί με αυξημένο ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω δυσανεξίας, καθώς και με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων. Εάν αρχικά η κυστεαμίνη δεν είναι επαρκώς ανεκτή λόγω συμπτωμάτων στη γαστρεντερική οδό ή παροδικών δερματικών εξανθημάτων, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται προσωρινά, στη συνέχεια να χορηγείται σε μικρότερη δόση και σταδιακά να αυξάνεται στην κατάλληλη δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

*Ασθενείς σε αιμοδιάλυση ή μετά από μεταμόσχευση*

Η εμπειρία έχει δείξει περιπτώσεις όπου ορισμένες μορφές κυστεαμίνης είναι λιγότερο καλά ανεκτές (π.χ. προκαλούν περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάντα) όταν οι ασθενείς υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση. Για τους ασθενείς αυτούς, συνιστάται η διαρκής παρακολούθηση των επιπέδων κυστίνης των λευκοκυττάρων.

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Κατά κανόνα, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Ωστόσο, πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα κυστίνης των λευκοκυττάρων.

*Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Κατά κανόνα, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Ωστόσο, πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα κυστίνης των λευκοκυττάρων.

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να χορηγηθεί με κατάποση των άθικτων καψακίων καθώς και πασπάλισμα των περιεχομένων των καψακίων (εντεροδιαλυτά σφαιρίδια) επάνω σε τροφή ή χορήγηση μέσω σωλήνα γαστρικής σίτισης.

Μη θρυμματίζετε ή μασάτε τα καψάκια ή το περιεχόμενο των καψακίων.

*Παράλειψη δόσεων*

Εάν η δόση παραλειφθεί, πρέπει να λαμβάνεται το συντομότερο δυνατόν. Εάν υπολείπονται τέσσερις ώρες για την επόμενη δόση, αγνοήστε τη δόση που παραλείψατε και συνεχίστε το κανονικό πρόγραμμα δόσεων. Μη διπλασιάζετε τη δόση.

*Χορήγηση με τροφή*

Η διτρυγική κυστεαμίνη μπορεί να χορηγείται με χυμό όξινου φρούτου ή νερό.

Η διτρυγική κυστεαμίνη δεν πρέπει να χορηγείται με τροφές πλούσιες σε λιπαρά ή πρωτεΐνες, ούτε με παγωμένα τρόφιμα όπως το παγωτό. Οι ασθενείς πρέπει να προσπαθούν συστηματικά να αποφεύγουν τα γεύματα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα για τουλάχιστον 1 ώρα πριν και 1 ώρα μετά τη δόση του PROCYSBI. Εάν δεν είναι εφικτή η νηστεία σε αυτό το χρονικό διάστημα, ο ασθενής μπορεί να φάει μια μικρή μόνο ποσότητα (~ 100 γραμμάρια) τροφής (κατά προτίμηση υδατάνθρακες) κατά τη μία ώρα πριν και μετά τη λήψη του PROCYSBI. Είναι σημαντικό το PROCYSBI να λαμβάνεται καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με συνεπή και με τον ίδιο τρόπο σε ό,τι αφορά τον συνδυασμό του με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2)

Σε παιδιατρικούς ασθενείς οι οποίοι διατρέχουν κίνδυνο αναρρόφησης, ηλικίας περίπου 6 ετών και κάτω, τα σκληρά καψάκια πρέπει να ανοίγονται και το περιεχόμενό τους να αναμειγνύεται με την τροφή ή τα υγρά που αναφέρονται στη συνέχεια.

*Ανάμειξη με τροφή*

Τα καψάκια της πρωινής ή της βραδινής δόσης πρέπει να ανοίγονται και το περιεχόμενό τους να αναμειγνύεται σε περίπου 100 γραμμάρια πουρέ μήλου ή ζελέ μούρων. Ανακατέψτε απαλά το περιεχόμενο στη μαλακή τροφή, δημιουργώντας ένα μείγμα κόκκων κυστεαμίνης και τροφής. Πρέπει να καταναλωθεί όλη η ποσότητα του μείγματος. Στη συνέχεια μπορούν να χορηγηθούν 250 mL αποδεκτού όξινου υγρού, όπως χυμός φρούτων (π.χ. χυμός πορτοκάλι η οποιοσδήποτε όξινος χυμός φρούτων) ή νερό. Το μείγμα πρέπει να καταναλώνεται εντός 2 ωρών από την προετοιμασία και εφόσον προετοιμαστεί να φυλάσσεται στο ψυγείο μέχρι την κατανάλωσή του.

*Χορήγηση μέσω καθετήρα σίτισης*

Τα καψάκια της πρωινής ή της βραδινής δόσης πρέπει να ανοίγονται και το περιεχόμενό τους να αναμειγνύεται σε περίπου 100 γραμμάρια πουρέ μήλου ή ζελέ μούρων. Ανακατέψτε απαλά το περιεχόμενο στη μαλακή τροφή, δημιουργώντας ένα μείγμα κόκκων κυστεαμίνης και μαλακής τροφής. Στη συνέχεια το μείγμα μπορεί να χορηγηθεί μέσω σωλήνα γαστροστομίας, ρινογαστρικού σωλήνα ή σωλήνα γαστροστομίας-νηστιδοστομίας. Το μείγμα πρέπει να χορηγείται εντός 2 ωρών από την προετοιμασία του ενώ εάν προετοιμαστεί και μέχρι την κατανάλωσή του μπορεί να διατηρείται στο ψυγείο.

*Ανάμειξη με χυμό πορτοκάλι ή οποιονδήποτε όξινο χυμό φρούτων ή νερό*

Τα καψάκια της πρωινής ή της βραδινής δόσης πρέπει να ανοίγονται και το περιεχόμενό τους να αναμειγνύεται σε 100 έως 150 mL όξινου χυμού φρούτων ή νερού. Οι επιλογές χορήγησης της δόσης είναι οι ακόλουθες:

* Επιλογή 1 / Με σύριγγα: Αναμείξτε απαλά για 5 λεπτά, στη συνέχεια αντλήστε το μείγμα των κόκκων κυστεαμίνης και όξινου χυμού φρούτων ή νερού σε δοσομετρική σύριγγα.
* Επιλογή 2 / Με κύπελλο: Αναμείξτε απαλά για 5 λεπτά σε ένα κύπελλο ή ανακινήστε απαλά για 5 λεπτά σε κύπελλο με καπάκι (π.χ. εκπαιδευτικό ποτηράκι). Πιείτε το μείγμα κόκκων κυστεαμίνης και όξινου χυμού φρούτων ή νερού.

Το μείγμα πρέπει να χορηγείται (πίνεται) εντός 30 λεπτών από την προετοιμασία του ενώ εάν προετοιμαστεί πρέπει να διατηρείται μέχρι την κατανάλωσή του στο ψυγείο.

**4.3 Αντενδείξεις**

* Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε οποιαδήποτε μορφή κυστεαμίνης (μερκαπταμίνη) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
* Υπερευαισθησία στην πενικιλλαμίνη.
* Θηλασμός.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η χρήση δόσεων άνω των 1,95 g/m2/ημέρα δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2).

Η λήψη κυστεαμίνης από το στόμα δεν έχει αποδειχθεί ότι προλαμβάνει την εναπόθεση κρυστάλλων κυστίνης στα μάτια. Επομένως, εάν για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται οφθαλμικό διάλυμα κυστεαμίνης, η χρήση του θα πρέπει να συνεχίζεται.

Εάν διαπιστωθεί ή προγραμματισθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία θα πρέπει να αποτελέσει αντικείμενο προσεκτικής επανεξέτασης και ο ασθενής να ενημερώνεται για τον πιθανό κίνδυνο τερατογένεσης της κυστεαμίνης (βλ. παράγραφο 4.6).

Δεν πρέπει να χορηγούνται ολόκληρα καψάκια PROCYSBIσε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 περίπου ετών λόγω κινδύνου αναρρόφησης (βλ. παράγραφο 4.2).

Δερματολογικές επιδράσεις

Σοβαρές δερματικές βλάβες αναφέρθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις διτρυγικής κυστεαμίνης άμεσης αποδέσμευσης ή άλλων αλάτων κυστεαμίνης, οι οποίοι αποκρίθηκαν στη μείωση της δόσης κυστεαμίνης. Οι γιατροί πρέπει να παρακολουθούν τακτικά το δέρμα και τα οστά των ασθενών που λαμβάνουν κυστεαμίνη.

Σε περίπτωση που παρατηρηθούν ανωμαλίες στο δέρμα ή στα οστά, η δόση κυστεαμίνης πρέπει να μειώνεται ή να διακόπτεται. Η θεραπεία πρέπει να επαναχορηγείται υπό στενή παρακολούθηση με μειωμένη δόση και, στη συνέχεια, να τιτλοποιείται σταδιακά στην κατάλληλη θεραπευτική δόση (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν εμφανιστεί σοβαρό δερματικό εξάνθημα όπως πομφολυγώδες πολύμορφο ερύθημα ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση, η κυστεαμίνη δεν πρέπει να επαναχορηγείται (βλ. παράγραφο 4.8).

Γαστρεντερικές επιδράσεις

Σε ασθενείς που έλαβαν διτρυγική κυστεαμίνη άμεσης αποδέσμευσης έχουν αναφερθεί έλκος και αιμορραγία του γαστρεντερικού. Οι γιατροί πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για ενδείξεις έλκους και αιμορραγίας και πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς ή/και τους κηδεμόνες σχετικά με τις ενδείξεις και τα συμπτώματα σοβαρής γαστρεντερικής τοξικότητας, καθώς και σχετικά με τις ενέργειες στις οποίες πρέπει να προβούν σε περίπτωση που αυτά εμφανιστούν.

Συμπτώματα της γαστρεντερικής οδού που σχετίζονται με την κυστεαμίνη είναι η ναυτία, ο έμετος, η ανορεξία και το κοιλιακό άλγος.

Στενώσεις του ειλεού-τυφλού εντέρου και του παχέος εντέρου (ινωτική κολονοπάθεια) περιγράφηκαν για πρώτη φορά σε ασθενείς με κυστική ίνωση που έλαβαν υψηλές δόσεις παγκρεατικών ενζύμων σε μορφή δισκίων με εντεροδιαλυτή επικάλυψη μεθακρυλικού οξέος συμπολυμερούς – ακρυλικού αιθυλεστέρα (1:1), ενός από τα έκδοχα του PROCYSBI. Στο πλαίσιο των προφυλακτικών μέτρων, τα ασυνήθιστα κοιλιακά συμπτώματα ή οι αλλαγές στα κοιλιακά συμπτώματα πρέπει να αξιολογούνται ιατρικά για να αποκλείεται το ενδεχόμενο ινωτικής κολονοπάθειας.

Επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)

Συμπτώματα στο ΚΝΣ που σχετίζονται με τη λήψη κυστεαμίνης είναι οι επιληπτικές κρίσεις, ο λήθαργος, η υπνηλία, η κατάθλιψη και η εγκεφαλοπάθεια. Εάν εμφανιστούν συμπτώματα στο ΚΝΣ, ο ασθενής πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά και, εάν χρειασθεί, η δόση να προσαρμόζεται. Οι ασθενείς δεν πρέπει να συμμετέχουν σε δυνητικά επικίνδυνες δραστηριότητες έως ότου γίνουν γνωστές οι επιδράσεις της κυστεαμίνης στις πνευματικές επιδόσεις (βλ. παράγραφο 4.7).

Λευκοπενία και μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία

Η κυστεαμίνη σχετίζεται με αναστρέψιμη λευκοπενία και παθολογική ηπατική λειτουργία. Συνεπώς, τα κύτταρα του αίματος και η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται.

Καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση

Υπάρχουν αναφορές καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης (ή ψευδοόγκου εγκεφάλου) ή/και οιδήματος οπτικής θηλής που σχετίζονται με τη θεραπεία με διτρυγική κυστεαμίνη, επιδράσεις οι οποίες αντιμετωπίζονται με την προσθήκη διουρητικής θεραπείας (βάσει της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία της διτρυγικής κυστεαμίνης άμεσης αποδέσμευσης στο εμπόριο). Οι γιατροί πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς να αναφέρουν οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα: κεφαλαλγία, εμβοές, ζάλη, ναυτία, διπλωπία, θάμβος οράσεως, απώλεια όρασης, άλγος πίσω από τους οφθαλμούς ή άλγος κατά την κίνηση των οφθαλμών. Για τον εντοπισμό της συγκεκριμένης πάθησης σε πρώιμο στάδιο απαιτείται τακτική εξέταση των οφθαλμών και για την αποφυγή απώλειας της όρασης απαιτείται έγκαιρη χορήγηση θεραπείας.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα έκδοχα του PROCYSBI

Tο φάρμακο aυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η κυστεαμίνη να είναι κλινικά συναφής επαγωγέας των ενζύμων CYP, αναστολέας της p‑γλυκοπρωτεΐνης και της πρωτεΐνης BCRP στο έντερο και αναστολέας των μεταφορέων για την πρόσληψή τους από το ήπαρ (OATP1B1, OATP1B3 και OCT1).

Συγχορήγηση με ηλεκτρολύτες και μεταλλικά υποκατάστατα

Η κυστεαμίνη μπορεί να χορηγείται μαζί με ηλεκτρολύτες (εκτός από διττανθρακικά) και μεταλλικά υποκατάστατα απαραίτητα για την αντιμετώπιση του συνδρόμου Fanconi, καθώς και με βιταμίνη D και ορμόνες του θυρεοειδούς. Τα διττανθρακικά πρέπει να χορηγούνται τουλάχιστον μία ώρα πριν ή μία ώρα μετά από τη λήψη του PROCYSBI για την αποφυγή της δυνητικής πρόωρης αποδέσμευσης της κυστεαμίνης.

Ινδομεθακίνη και κυστεαμίνη έχουν χορηγηθεί ταυτόχρονα σε μερικούς ασθενείς. Σε περιπτώσεις ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού, η κυστεαμίνη συγχορηγήθηκε με αγωγές κατά της απόρριψης του μοσχεύματος.

Η συγχορήγηση ομεπραζόλης, ενός αναστολέα της αντλίας πρωτονίων, και του PROCYSBI *in vivo* δεν έδειξε καμία επίδραση στην έκθεση στη διτρυγική κυστεαμίνη.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση

Δεν διατίθενται επαρκή στοιχεία από τη χρήση της κυστεαμίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα, περιλαμβανομένης της τερατογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός. Επίσης, δεν είναι γνωστή και η επίδραση της μη θεραπείας της κυστίνωσης στην εγκυμοσύνη. Συνεπώς, η διτρυγική κυστεαμίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και ιδίως κατά το πρώτο τρίμηνο, εκτός εάν αυτό είναι σαφώς απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν διαπιστωθεί ή προγραμματισθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία θα πρέπει να αποτελεί αντικείμενο προσεκτικής επανεξέτασης και ο ασθενής να ενημερώνεται για τον πιθανό κίνδυνο τερατογένεσης της κυστεαμίνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστή η έκκριση της κυστεαμίνης στο ανθρώπινο γάλα. Ωστόσο, δεδομένων των αποτελεσμάτων μελετών σε θηλάζοντα ζώα και νεογέννητα (βλ. παράγραφο 5.3), ο θηλασμός αντενδείκνυται στις γυναίκες που παίρνουν το PROCYSBI (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Από μελέτες σε ζώα προκύπτουν επιδράσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Σε άνδρες ασθενείς με κυστίνωση έχει αναφερθεί αζωοσπερμία.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η κυστεαμίνη έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Η κυστεαμίνη μπορεί να προκαλέσει υπνηλία. Με την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να συμμετέχουν σε δυνητικά επικίνδυνες δραστηριότητες έως οι επιδράσεις του φαρμακευτικού προϊόντος σε κάθε άτομο γίνουν γνωστές.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίληψη της εικόνας ασφάλειας

Σε ό,τι αφορά το σκεύασμα της διτρυγικής κυστεαμίνης, το 35% περίπου των ασθενών αναμένεται να εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ενέργειες αυτές αφορούν το γαστρεντερικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Όταν αυτές παρατηρούνται κατά την έναρξη της θεραπείας με κυστεαμίνη, η προσωρινή διακοπή της θεραπευτικής αγωγής και η σταδιακή επανέναρξή της ενδέχεται να αποδειχθούν αποτελεσματικές ως προς τη βελτίωση της ανοχής.

Στις κλινικές μελέτες με υγιείς εθελοντές, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πολύ συχνά γαστρεντερικά συμπτώματα (16%) τα οποία παρατηρήθηκαν αρχικά ως μεμονωμένα επεισόδια ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Σε ό,τι αφορά τις γαστρεντερικές διαταραχές (διάρροια και κοιλιακό άλγος), η εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε υγιή υποκείμενα ήταν παρόμοια με την εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς.

Παράθεση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι κατηγορίες συχνοτήτων ορίζονται σύμφωνα με τις ακόλουθες συνθήκες: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)·σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

| **Kατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA** | ***Συχνότητα:* ανεπιθύμητη ενέργεια** |
| --- | --- |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | *Όχι συχνές:* Λευκοπενία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | *Όχι συχνές:* Αναφυλακτική αντίδραση |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | *Πολύ συχνές:* Ανορεξία |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | *Όχι συχνές:* Νευρικότητα, ψευδαίσθηση |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | *Συχνές:* Κεφαλαλγία, εγκεφαλοπάθεια |
| *Όχι συχνές:* Υπνηλία, σπασμοί |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | *Πολύ συχνές:* Έμετος, ναυτία, διάρροια |
| *Συχνές:* Κοιλιακό άλγος, απόπνοια, δυσπεψία, γαστρεντερίτιδα |
| *Όχι συχνές:* Έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | *Συχνές:* Οσμή δέρματος μη φυσιολογική, εξάνθημα |
| *Όχι συχνές:* Αλλαγή χρώματος τριχών, ραγάδες δέρματος, ευθραυστότητα δέρματος (τερμινθοειδείς ψευδοόγκοι στους αγκώνες) |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | *Όχι συχνές:* Υπερεκτασιμότητα των αρθρώσεων, άλγος κάτω άκρου, βλαισό γόνατο, οστεοπενία, συμπιεστικό κάταγμα, σκολίωση. |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | *Όχι συχνές:* Νεφρωσικό σύνδρομο |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | *Πολύ συχνές:* Λήθαργος, πυρεξία |
| *Συχνές:* Εξασθένηση |
| Παρακλινικές εξετάσεις | *Συχνές:* Δοκιµασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

*Εμπειρία από κλινικές μελέτες με PROCYSBI*

Στις κλινικές μελέτες σύγκρισης του PROCYSBI με διτρυγική κυστεαμίνη άμεσης αποδέσμευσης, το ένα τρίτο των ασθενών παρουσίασε πολύ συχνές γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος). Επίσης παρατηρήθηκαν συχνές διαταραχές του νευρικού συστήματος (κεφαλαλγία, υπνηλία και λήθαργος) και συχνές γενικές διαταραχές (εξασθένηση).

*Εμπειρία από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας με τη χρήση διτρυγικής κυστεαμίνης*

Με τη διτρυγική κυστεαμίνη άμεσης αποδέσμευσης έχουν αναφερθεί καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση (ή ψευδοόγκος εγκεφάλου) με οίδημα οπτικής θηλής, δερματικές βλάβες, τερμινθοειδείς ψευδοόγκοι, ραγάδες δέρματος, ευθραυστότητα δέρματος, υπερεκτασιμότητα των αρθρώσεων, άλγος ποδός, βλαισό γόνατο, οστεοπενία, συμπιεστικό κάταγμα και σκολίωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί δύο περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου εντός 6 μηνών από την έναρξη της θεραπείας με σταδιακή ανάρρωση ύστερα από διακοπή της θεραπευτικής αγωγής. Η ιστολογία σε μία περίπτωση έδειξε μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα του νεφρικού αλλογενούς μοσχεύματος και διάμεση νεφρίτιδα υπερευαισθησίας στην άλλη.

Σε παιδιά στα οποία χορηγήθηκε χρόνια αγωγή με υψηλές δόσεις διαφόρων σκευασμάτων κυστεαμίνης (υδροχλωρική κυστεαμίνη ή κυσταμίνη ή διτρυγική κυστεαμίνη), κυρίως υψηλότερη της μέγιστης δόσης 1,95 g/m2 /ημέρα, παρατηρήθηκαν λίγα περιστατικά συνδρόμου τύπου Ehlers-Danlos στους αγκώνες. Σε μερικές περιπτώσεις, αυτές οι δερματικές αλλοιώσεις συσχετίσθηκαν με ραγάδες δέρματος και οστικές αλλοιώσεις που παρατηρήθηκαν για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της ακτινογραφικής εξέτασης. Οι οστικές διαταραχές που παρατηρήθηκαν ήταν βλαισό γόνατο, άλγος κάτω άκρου και υπερεκτασιμότητα των αρθρώσεων, οστεοπενία, συμπιεστικά κατάγματα και σκολίωση. Στις λίγες περιπτώσεις στις οποίες διενεργήθηκε ιστοπαθολογική εξέταση του δέρματος, τα αποτελέσματα υπέδειξαν αγγειοενδοθηλειομάτωση. Ένας ασθενής ακολούθως πέθανε από οξεία εγκεφαλική ισχαιμία με σεσημασμένη αγγειοπάθεια. Σε ορισμένους ασθενείς, οι δερματικές αλλοιώσεις στους αγκώνες υποχώρησαν μετά από μείωση της δόσης της κυστεαμίνης άμεσης αποδέσμευσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Υπερδοσολογία**

Η υπερδοσολογία κυστεαμίνης ενδέχεται να προκαλέσει λήθαργο.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, το αναπνευστικό και το καρδαγγειακό σύστημα θα πρέπει να υποστηριχθούν ανάλογα. Δεν υπάρχει γνωστό συγκεκριμένο αντίδοτο. Δεν είναι γνωστό εάν η κυστεαμίνη απομακρύνεται με αιμοδιάλυση.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Πεπτική οδός και προϊόν μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16AA04.

Η κυστεαμίνη είναι η πιο απλή σταθερή μορφή θειούχου αμινοξέος και προϊόν αποδόμησης του αμινοξέος κυστεΐνη. Η κυστεαμίνη συμμετέχει σε μια αντίδραση ανταλλαγής θειολών-δισουλφιδίων στα λυσοσώματα για τη μετατροπή της κυστίνης σε κυστεΐνη και το σχηματισμό μεικτών δισουλφιδίων κυστεαμίνης και κυστεΐνης, τα οποία μπορούν αμφότερα να εξέλθουν από τα λυσοσώματα των ασθενών με κυστίνωση.

Τα φυσιολογικά άτομα και τα ετερόζυγα άτομα για κυστίνωση έχουν επίπεδα κυστίνης στα λευκοκύτταρα χαμηλότερα από 0,2 και συνήθως κάτω από 1 nmol ημικυστίνης/mg πρωτεΐνης, αντίστοιχα, όταν μετρώνται με τηδοκιμασία μικτών λευκοκυττάρων. Τα άτομα με κυστίνωση έχουν αυξημένα επίπεδα κυστίνης στα λευκοκύτταρα, πάνω από 2 nmol ημικυστίνης/mg πρωτεΐνης.

Για τον προσδιορισμό της κατάλληλης δοσολογίας σε αυτούς τους ασθενείς, παρακολουθείται η κυστίνη των λευκοκυττάρων και κατά τη θεραπεία με PROCYSBI, τα επίπεδα της κυστίνης μετρώνται 30 λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης.

Μία βασική, φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής (η οποία ήταν και η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη με διτρυγική κυστεαμίνη άμεσης αποδέσμευσης) έδειξε ότι σε σταθερή κατάσταση οι ασθενείς που λάμβαναν PROCYSBI κάθε 12 ώρες (Q12H) μείωσαν τα επίπεδα κυστίνης των λευκοκυττάρων συγκρίσιμα με αυτήν της διτρυγικής κυστεαμίνης άμεσης αποδέσμευσης χορηγούμενης κάθε 6 ώρες (Q6H).Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν ήταν σαράντα τρεις (43), συγκεκριμένα είκοσι επτά (27) παιδιά (ηλικίας 6 έως 12 ετών), δεκαπέντε (15) έφηβοι (ηλικίας 12 έως 21 ετών) και ένας (1) ενήλικας με κυστίνωση και φυσική νεφρική λειτουργία της οποίας ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) (διορθωμένος με βάση την επιφάνεια σώματος) ήταν μεγαλύτερος από 30 mL/λεπτό/1,73 m2.Εξ αυτών των σαράντα τριών (43) ασθενών, δύο (2) αμφιθαλή αδέλφια αποσύρθηκαν στο τέλος της πρώτης περιόδου της διασταυρούμενης μελέτης λόγω ήδη προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης σε ένα (1) εξ αυτών. Σαράντα ένας (41) ασθενείς ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο. Δύο (2) ασθενείς αποκλείστηκαν από την ανάλυση ανά πρωτόκολλο επειδή τα επίπεδα κυστίνης των λευκοκυττάρων τους αυξήθηκαν πάνω από 2 nmol ημικυστίνης/mg πρωτεΐνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κυστεαμίνη άμεσης αποδέσμευσης. Στην τελική αρχική ανάλυση αποτελεσματικότητας με βάση το πρωτόκολλο μετείχαν τριάντα εννέα (39) ασθενείς.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Πληθυσμός ανά πρωτόκολλο (N=39)** | | |
|  | Διτρυγική κυστεαμίνη  άμεσης αποδέσμευσης | PROCYSBI |
| Επίπεδα κυστίνης των λευκοκυττάρων  (Μέσος όρος ελάχιστων τετραγώνων ± τυπικό σφάλμα (LS Mean ± SE) σε nmol ημικυστίνης/mg πρωτεΐνης\* | 0,44 ± 0,05 | 0,51 ± 0,05 |
| Επίδραση θεραπείας  (Μέσος όρος ελάχιστων τετραγώνων ± τυπικό σφάλμα, ΔΕ 95,8%, τιμή – p) | 0,08 ± 0,03, 0,01 έως 0,15, <0,0001 | |
| **Πληθυσμός όλων των αξιολογήσιμων ασθενών (N=41)** | | |
|  | Διτρυγική κυστεαμίνη  άμεσης αποδέσμευσης | PROCYSBI |
| Επίπεδα κυστίνης των λευκοκυττάρων  (Μέσος όρος ελάχιστων τετραγώνων ± τυπικό σφάλμα (LS Mean ± SE) σε nmol ημικυστίνης/mg πρωτεΐνης\* | 0,74 ± 0,14 | 0,53 ± 0,14 |
| Επίδραση θεραπείας  (Μέσος όρος ελάχιστων τετραγώνων ± τυπικό σφάλμα, ΔΕ 95,8%, τιμή – p) | -0,21 ± 0,14, -0,48 έως 0,06, <0,001 | |

\* υπολογισμένα με τη χρήση της δοκιμασίας μικτών λευκοκυττάρων

Σαράντα από τους σαράντα έναν (40/41) ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη βασική μελέτη φάσης 3 συμπεριλήφθηκαν σε μια προοπτική μελέτη με το PROCYSBI, η οποία παρέμεινε ανοιχτή καθόλη τη διάρκεια της μη συνταγογράφησης του PROCYSBI από τους θεράποντες γιατρούς. Στη συγκεκριμένη μελέτη, η κυστίνη των λευκοκυττάρων υπολογίστηκε με τη χρήση της δοκιμασίας μικτών λευκοκυττάρων ήταν πάντα κατά μέσο όρο κάτω από την τιμή του βέλτιστου μάρτυρα, ήτοι κάτω από 1 nmol ημικυστίνης/mg πρωτεΐνης. Ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης δεν μεταβλήθηκε για τον υπό μελέτη πληθυσμό με την πάροδο του χρόνου.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση

Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα ανέρχεται σε 125% περίπου, σε σύγκριση με την κυστεαμίνη άμεσης αποδέσμευσης.

Η λήψη τροφής μειώνει την απορρόφηση του PROCYSBI στα 30 λεπτά πριν (μείωση περίπου 35% στην έκθεση) και στα 30 λεπτά μετά τη δόση (μείωση περίπου 16 ή 45% στην έκθεση με ολόκληρα και ανοιγμένα καψάκια αντίστοιχα). Η λήψη τροφής δύο ώρες μετά τη χορήγηση δεν επηρεάζει την απορρόφηση του PROCYSBI.

Κατανομή

Η δέσμευση της κυστεαμίνης στην πρωτεΐνη του πλάσματος *in vitro*, η οποία γίνεται κυρίως στη λευκωματίνη, ανέρχεται περίπου στο 54% και είναι ανεξάρτητη από τη θεραπευτική συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα.

Βιομετασχηματισμός

Η αποβολή αναλλοίωτης κυστεαμίνης στα ούρα κυμαίνεται μεταξύ 0,3% και 1,7% της συνολικής ημερήσιας δόσης σε τέσσερις ασθενείς. Το μεγαλύτερο μέρος της κυστεαμίνης απεκκρίνεται ως θειϊκό άλας.

Ταδεδομένα *in vitro* υποδηλώνουν ότι η διτρυγική κυστεαμίνη είναι πιθανόν να μεταβολίζεται από πολλαπλά ένζυμα CYP, μεταξύ των οποίων τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP2E1. Στις συγκεκριμένες *in vitro* πειραματικές συνθήκες, τα ένζυμα CYP2A6 και CYP3A4 δεν μετείχαν στο μεταβολισμό της διτρυγικής κυστεαμίνης.

Αποβολή

Η τελική διάρκεια ημίσειας ζωής της διτρυγικής κυστεαμίνης είναι περίπου 4 ώρες.

Η διτρυγική κυστεαμίνη δεν είναι αναστολέας των ενζύμων CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 και CYP3A4 *in vitro*.

*In vitro*, η διτρυγική κυστεαμίνη είναι υπόστρωμα της p‑γλυκοπρωτεΐνης και του OCT2, όχι όμως υπόστρωμα των BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 και OCT1. Η διτρυγική κυστεαμίνη δεν είναι αναστολέας των OAT1, OAT3 και OCT2.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η φαρμακοκινητική της διτρυγικής κυστεαμίνης δεν έχει μελετηθεί σε ειδικούς πληθυσμούς.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Στις δημοσιευμένες μελέτες γονοτοξικότητας για την κυστεαμίνη έχει αναφερθεί έναρξη χρωμοσωματικών παρεκκλίσεων σε καλλιεργημένες ευκαριωτικές κυτταρικές γραμμές. Ειδικές μελέτες με την κυστεαμίνη δεν έδειξαν καμία μεταλλαξιογόνο δράση κατά τη δοκιμή Ames ούτε οποιαδήποτε κλαστογόνο επίδραση κατά τη δοκιμή μικροπυρήνων σε ποντίκι. Διενεργήθηκε μια μελέτη ανάλυσης ανάστροφης μετάλλαξης βακτηριδίων (δοκιμή Ames) με τη διτρυγική κυστεαμίνη του PROCYSBI, στο πλαίσιο της οποίας η διτρυγική κυστεαμίνη δεν κατέδειξε μεταλλαξιογόνο επίδραση.

Μελέτες αναπαραγωγής έδειξαν εμβρυοτοξική επίδραση (επαναρρόφηση και απώλειες μετά την εμφύτευση) σε αρουραίους σε δόσεις 100 mg/kg/ημέρα και σε κουνέλια στα οποία χορηγήθηκε κυστεαμίνη σε δόσεις 50 mg/kg/ημέρα. Έχουν περιγραφεί επιδράσεις τερατογένεσης σε αρουραίους όταν η κυστεαμίνη χορηγείται σε δόση 100 mg/kg/ημέρα κατά την περίοδο της οργανογένεσης.

Αυτό ισοδυναμεί με 0,6 g/m2/ημέρα στους αρουραίους, που είναι λίγο μικρότερη από τη συνιστώμενη κλινική δόση συντήρησης της κυστεαμίνης που είναι 1,3 g/m2/ημέρα. Έχει παρατηρηθεί μείωση της γονιμότητας σε αρουραίους σε δόση 375 mg/kg/ημέρα, δόση με την οποία παρατηρήθηκε καθυστέρηση της αύξησης του σωματικού βάρους. Με αυτή τη δόση, παρατηρήθηκε επίσης μειωμένη αύξηση βάρους και μειωμένη επιβίωση των νεογνών κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Οι υψηλές δόσεις κυστεαμίνης εξασθενίζουν την ικανότητα θηλαζουσών μητέρων να θρέψουν τα μικρά τους. Οι μεμονωμένες δόσεις του φαρμάκου αναστέλλουν την έκκριση προλακτίνης στα ζώα.

Η χορήγηση κυστεαμίνης σε νεογέννητους αρουραίους προκάλεσε καταρράκτη.

Οι υψηλές δόσεις κυστεαμίνης, λαμβανόμενες από το στόμα ή παρεντερικά, προκαλούν δωδεκαδακτυλικά έλκη σε αρουραίους και ποντίκια αλλά όχι σε μαϊμούδες. Η πειραματική χορήγηση του φαρμάκου προκαλεί εξάλειψη της σωματοστατίνης σε αρκετά ζωικά είδη. Η συνέπεια αυτής της επίδρασης στην κλινική χρήση του φαρμάκου είναι άγνωστη.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με τα γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια διτρυγικής κυστεαμίνης.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Περιεχόμενο καψακίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Συμπολυμερές μεθακρυλικό οξύ - ακρυλικό αιθυλεστέρα (1:1)

Υπρομελλόζη

Τάλκ

Κιτρικό τριαιθυλεστέρα

Λαουρυλοθειικό νάτριο

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Ινδικοκαρμίνιο (E132)

Μελάνη εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας

Ποβιδόνη K-17

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

24 μήνες

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη: 30 ημέρες.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Μετά το άνοιγμα, μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

PROCYSBI 25 mg σκληρό καψάκιο

Λευκή φιάλη των 50 mL από HDPE (πολυαιθυλενίο υψηλής πυκνότητας) που περιέχει 60 καψάκια, με έναν 2‑σε‑1 κύλινδρο αφύγρανσης και έναν κύλινδρο απορρόφησης οξυγόνου, με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο.

Κάθε φιάλη περιέχει δύο πλαστικούς κυλίνδρους για πρόσθετη προστασία από την υγρασία και τον αέρα.

Κατά τη χρήση, φυλάσσετε τους δύο κυλίνδρους εντός της φιάλης. Μετά τη χρήση μπορείτε να απορρίψετε τους κυλίνδρους μαζί με τη φιάλη.

PROCYSBI 75 mg σκληρό καψάκιο

Λευκή φιάλη των 400 mL από HDPE (υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο) που περιέχει 250 καψάκια, με έναν κύλινδρο αποξήρανσης 2‑σε‑1 και δύο κυλίνδρους απορρόφησης οξυγόνου, με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο.

Κάθε φιάλη περιέχει τρεις πλαστικούς κυλίνδρους για πρόσθετη προστασία από την υγρασία και τον αέρα.

Κατά τη χρήση, φυλάσσετε τους τρεις κυλίνδρους εντός της φιάλης. Μετά τη χρήση μπορείτε να απορρίψετε τους κυλίνδρους μαζί με τη φιάλη.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Ιταλία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

PROCYSBI 25 mg σκληρό καψάκιο

EU/1/13/861/001

PROCYSBI 75 mg σκληρό καψάκιο

EU/1/13/861/002

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 06 Σεπτέμβρη 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26.07.2018

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Ιταλία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

* **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόνορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα*.*

Δ. ΟΡΟΙ ΄Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

* **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

* μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
* οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
* **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος, ο ΚΑΚ οφείλει να διαθέσει εκπαιδευτικό υλικό σε όλους τους γιατρούς που αναμένεται να συνταγογραφήσουν το PROCYSBI*.*

Το εκπαιδευτικό υλικό έχει ως στόχο την ενίσχυση της ευαισθητοποίησης σχετικά με σημαντικούς προσδιορισμένους και δυνητικούς κινδύνους, καθώς και την επιλογή κατάλληλων ασθενών, την ανάγκη τιτλοποίησης της δόσης και παρακολούθησης των ασθενών.

Το εκπαιδευτικό υλικό για τους γιατρούς πρέπει να περιλαμβάνει κατάλογο ελέγχων ασφάλειας, την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και το φύλλο οδηγιών χρήσης*.*

Ο ελέγχος ασφάλειας πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

* Τον κίνδυνο τερατογένεσης και συναφείς συμβουλές ελαχιστοποίησης κινδύνου:
  + - Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης
    - Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποκλείσουν ενδεχόμενη κύηση με αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης
    - Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκείς μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας
    - Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνουν τον θεράποντα γιατρό τους σε περίπτωση που μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
* Τον κίνδυνο ινωτικής κολονοπάθειας και συναφείς συμβουλές περιορισμού του κινδύνου:
  + - Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο ινωτικής κολονοπάθειας
    - Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τις ενδείξεις και τα συμπτώματα της ινωτικής κολονοπάθειας και να ενημερώνουν τον θεράποντα γιατρό τους εάν εμφανίσουν κάποιο από αυτά τα συμπτώματα
* Καθοδήγηση σχετικά με την επιλογή των κατάλληλων ασθενών και την τιτλοποίηση της δόσης
* Την ανάγκη παρακολούθησης των επιπέδων κυστίνης στα λευκοκύτταρα, της ποσοτικής και ποιοτικής σύνθεσης αίματος και της ηπατικής λειτουργίας
* Την ανάγκη τακτικής παρακολούθησης του δέρματος και, εάν χρειασθεί, διενέργειας ακτινογραφικών εξετάσεων των οστών
* Την ανάγκη παροχής συμβουλών στους ασθενείς σχετικά με:
  + - Τον τρόπο χορήγησης και τη χρονική στιγμή λήψης του φαρμάκου
    - Την ανάγκη επικοινωνίας με τον θεράποντα γιατρό σε περίπτωση που παρατηρηθεί κάποιο από τα ακόλουθα:
      * Προβλήματα ή αλλαγές στο δέρμα
      * Αλλαγές στη συνήθη λειτουργία του εντέρου
      * Λήθαργος, υπνηλία, κατάθλιψη, κρίσεις
      * Οποιαδήποτε υποψία εγκυμοσύνης

Ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει με την εθνική αρμόδια αρχή για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού και του σχεδίου επικοινωνίας πριν από τη διανομή του υλικού αυτού.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙII**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

PROCYSBI 25 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

κυστεαμίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει 25 mg κυστεαμίνης (ως διτρυγική μερκαπταμίνη).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια.

60 καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

Απορρίπτετε 30 ημέρες μετά το άνοιγμα του αλουμινένιου σφραγίσματος.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Μετά το άνοιγμα, μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Ιταλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/861/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

PROCYSBI 25 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

PROCYSBI 75 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

κυστεαμίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει 75 mg κυστεαμίνης (ως διτρυγική μερκαπταμίνη).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια.

250 καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

Απορρίπτετε 30 ημέρες μετά το άνοιγμα του αλουμινένιου σφραγίσματος.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Μετά το άνοιγμα, μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Ιταλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/861/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

PROCYSBI 75 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΦΙΑΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

PROCYSBI 25 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

κυστεαμίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει 25 mg κυστεαμίνης (ως διτρυγική μερκαπταμίνη).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια.

60 καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

Απορρίπτετε 30 ημέρες μετά το άνοιγμα του αλουμινένιου σφραγίσματος.

Ημερομηνία ανοίγματος:

Ημερομηνία απόρριψης:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Μετά το άνοιγμα, μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Ιταλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/861/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΦΙΑΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

PROCYSBI 75 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

κυστεαμίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει 75 mg κυστεαμίνης (ως διτρυγική μερκαπταμίνη).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια.

250 καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

Απορρίπτετε 30 ημέρες μετά το άνοιγμα του αλουμινένιου σφραγίσματος.

Ημερομηνία ανοίγματος:

Ημερομηνία απόρριψης:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Μετά το άνοιγμα, μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Ιταλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/861/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**

**PROCYSBI 25 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια**

**PROCYSBI 75 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια**

Κυστεαμίνη (διτρυγική μερκαπταμίνη)

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.

- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια µε τα δικά σας.

- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το PROCYSBI και ποια είναι η χρήση του

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το PROCYSBI

3. Πώς να πάρετε το PROCYSBI

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

5. Πώς να φυλάσσετε το PROCYSBI

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

**1. Τι είναι το PROCYSBI και ποια είναι η χρήση του**

Το PROCYSBI περιέχει τη δραστική ουσία κυστεαμίνη (γνωστή επίσης και ως μερκαπταμίνη) και χορηγείται για τη θεραπεία της νεφροπαθούς κυστίνωσης σε παιδιά και ενήλικες. Η κυστίνωση είναι μια νόσος που επηρεάζει τις φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού και χαρακτηρίζεται από μια μη-φυσιολογική συσσώρευση του αμινοξέος κυστίνη σε διάφορα όργανα του σώματος, όπως είναι οι νεφροί, οι οφθαλμοί, οι μύες, το πάγκρεας και ο εγκέφαλος. Η συσσώρευση κυστίνης προκαλεί βλάβη στους νεφρούς και έκκριση περίσσιας ποσότητας γλυκόζης, πρωτεϊνών και ηλεκτρολυτών. Ανάλογα με την ηλικία επηρεάζονται διάφορα όργανα.

Το PROCYSBI είναι φάρμακο το οποίο αντιδρά με την κυστίνη μειώνοντας τα επίπεδά της στα κύτταρα. Για μέγιστη αποτελεσματικότητα, η θεραπεία με κυστεαμίνη πρέπει να αρχίσει αμέσως μετά την επιβεβαίωση της διάγνωσης της κυστίνωσης.

**2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το PROCYSBI**

**Μην πάρετε το PROCYSBI:**

* σε περίπτωση αλλεργίας στην κυστεαμίνη (γνωστή επίσης και ως μερκαπταμίνη) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
* σε περίπτωση αλλεργίας στην πενικιλλαμίνη
* εάν θηλάζετε.

**Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το PROCYSBI.

* Καθώς η λήψη κυστεαμίνης από το στόμα δεν έχει αποδειχθεί ότι προλαμβάνει την εναπόθεση κρυστάλλων κυστίνης στα μάτια, θα πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε οφθαλμικό διάλυμα κυστεαμίνης, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.
* Τα παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών δεν πρέπει να λαμβάνουν ολόκληρα τα καψάκια κυστεαμίνης, λόγω κινδύνου πνιγμού (ανατρέξτε στην παράγραφο 3 Πώς να πάρετε το PROCYSBI – Τρόπος χορήγησης).
* Σοβαρές δερματικές βλάβες μπορεί να παρατηρηθούν σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με υψηλές δόσεις κυστεαμίνης. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά το δέρμα και τα οστά σας και θα μειώνει ή θα διακόπτει τη θεραπεία κατά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4).
* Σε ασθενείς που λαμβάνουν κυστεαμίνη μπορεί να εμφανιστεί στομαχικό και εντερικό έλκος και αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4).
* Άλλα εντερικά συμπτώματα που μπορεί να εμφανιστούν με την κυστεαμίνη είναι η ναυτία, ο έμετος, η ανορεξία και ο πόνος στο στομάχι. Σε περίπτωση που κάποιο από αυτά εμφανιστεί, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει ή να αλλάξει τη δόση σας.
* Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σε περίπτωση που παρατηρήσετε κάποια ασυνήθιστα συμπτώματα στο στομάχι ή αλλαγές στα συμπτώματα στο στομάχι.
* Με την κυστεαμίνη μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα όπως επιληπτικές κρίσεις, κόπωση, υπνηλία, κατάθλιψη και διαταραχές του εγκεφάλου (εγκεφαλοπάθεια). Σε περίπτωση που εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, ενημερώστε τον γιατρό σας ο οποίος θα προσαρμόσει ανάλογα τη δόση σας.
* Με τη χρήση κυστεαμίνης μπορεί να παρατηρηθούν μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία ή μειωμένα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία). Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά τις συγκεντρώσεις των συστατικών του αίματος και την ηπατική σας λειτουργία.
* Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για καλοήθη ενδοκράνια υπέρταση (ψευδοόγκος εγκεφάλου) ή/και οίδημα οπτικής θηλής που σχετίζονται με τη θεραπεία με κυστεαμίνη. Θα υποβάλλεστε σε τακτική οφθαλμολογική εξέταση για τον εντοπισμό της εν λόγω πάθησης, καθώς η έγκαιρη θεραπεία μπορεί να αποτρέψει την απώλεια όρασης.

**Άλλα φάρμακα και PROCYSBI**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Εάν ο γιατρός σας συνταγογραφήσει διττανθρακικά, μην τα παίρνετε ταυτόχρονα με το PROCYSBI. Τα διττανθρακικά πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον μία ώρα πριν ή μία ώρα μετά τη λήψη του φαρμάκου.

**Το PROCYSBI με τροφή και ποτό**

Για τουλάχιστον 1 ώρα πριν και 1 ώρα μετά τη λήψη του PROCYSBI προσπαθήστε να αποφεύγετε γεύματα που είναι πλούσια σε λιπαρά ή πρωτεΐνες, καθώς και οποιαδήποτε τροφή ή υγρό που θα μπορούσε να μειώσει την οξύτητα του στομάχου σας, όπως γάλα ή γιαούρτι. Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, μπορεί να φάτε μια μικρή ποσότητα (περίπου 100 γραμμάρια) τροφής (κατά προτίμηση υδατάνθρακες π.χ. ψωμί, ζυμαρικά, φρούτα) μία ώρα πριν και μετά τη λήψη του PROCYSBI.

Πάρτε το καψάκιο με όξινο ποτό (όπως χυμός πορτοκαλιού ή οποιουδήποτε άλλου όξινου φρούτου) ή νερό. Για παιδιά και ασθενείς που έχουν προβλήματα με την κατάποση, παρακαλείστε να ανατρέξετε στην παράγραφο 3 Πώς να πάρετε το PROCYSBI – Τρόπος χορήγησης.

**Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το εν λόγω φάρμακο εάν είστε έγκυος, ιδίως κατά το πρώτο τρίμηνο. Εάν είστε γυναίκα που σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή εάν μείνετε έγκυος, αναζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή σχετικά με τη διακοπή της θεραπείας με το συγκεκριμένο φάρμακο, καθώς η συνέχιση της θεραπείας ενδέχεται να είναι επιβλαβής για το κύημα.

Μην χρησιμοποιείτε το συγκεκριμένο φάρμακο εάν θηλάζετε (βλ. παράγραφο 2 στην ενότητα «**Μην πάρετε** το PROCYSBI»).

**Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το φάρμακο αυτό ενδέχεται να προκαλέσει κάποια υπνηλία. Κατά την έναρξη της θεραπείας, δεν πρέπει να οδηγείτε, να χειρίζεστε μηχανήματα ή να συμμετέχετε σε άλλες επικίνδυνες δραστηριότητες, έως ότου γίνουν γνωστές οι επιδράσεις του φαρμάκου στον οργανισμό σας.

**Το PROCYSBI περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

**3. Πώς να πάρετε το PROCYSBI**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση για εσάς ή το παιδί σας εξαρτάται από την ηλικία και το βάρος σας ή την ηλικία και το βάρος του παιδιού σας. Η δόση στόχος συντήρησης είναι 1,3 g/m2/ημέρα.

**Πρόγραμμα δόσεων**

Παίρνετε το φάρμακο δύο φορές την ημέρα, κάθε 12 ώρες. Για να επιτευχθεί το βέλτιστο θεραπευτικό όφελος, προσπαθήστε να αποφεύγετε τα γεύματα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα τουλάχιστον για 1 ώρα πριν και 1 ώρα μετά τη λήψη του PROCYSBI. Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, μπορεί να φάτε μια μικρή ποσότητα (περίπου 100 γραμμάρια) τροφής (κατά προτίμηση υδατάνθρακες π.χ. ψωμί, ζυμαρικά, φρούτα) μία ώρα πριν και μετά τη λήψη PROCYSBI.

Είναι σημαντικό να παίρνετε το PROCYSBI κατά τον ίδιο τρόπο κάθε φορά.

Μην αυξάνετε ούτε να μειώνετε την ποσότητα του φαρμάκου χωρίς την έγκριση του γιατρού σας.

Η συνολική συνήθης δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 1,95 g/m2/ημέρα.

**Διάρκεια θεραπείας**

Η θεραπεία με PROCYSBI πρέπει να διαρκεί διά βίου, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

**Τρόπος χορήγησης**

Πρέπει να παίρνετε το φάρμακο αυτό μόνο από το στόμα.

Για να ενεργεί σωστά το φάρμακο αυτό, πρέπει να συμμορφώνεστε με τα εξής:

- Καταπιείτε ολόκληρο το καψάκιο με όξινο ποτό (όπως χυμός πορτοκαλιού ή οποιουδήποτε άλλου όξινου φρούτου) ή νερό. Μη θρυμματίζετε ή μασάτε τα καψάκια ή το περιεχόμενο των καψακίων. Μην δίνετε τα γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια σε παιδιά ηλικίας κάτω των έξι ετών, διότι μπορεί να μην είναι σε θέση να τα καταπιούν και μπορεί να πνιγούν. Οι ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν τα καψάκια ολόκληρα, μπορούν να ανοίγουν τα γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια και το περιεχόμενό τους να αναμειγνύεται με τροφή (όπως πουρέ μήλου ή ζελέ μούρων) ή να αναμειγνύεται με όξινο ποτό (όπως χυμός πορτοκαλιού ή οποιουδήποτε άλλου όξινου φρούτου) ή νερό. Για σαφείς οδηγίες επικοινωνήστε με τον παιδίατρό σας.

- Εκτός από την κυστεαμίνη, η θεραπευτική αγωγή σας μπορεί να περιλαμβάνει ένα ή δύο συμπληρώματα για την αναπλήρωση σημαντικών ηλεκτρολυτών που έχουν χαθεί διαμέσου των νεφρών. Είναι σημαντικό να παίρνετε τα συμπληρώματα αυτά τηρώντας αυστηρά τις οδηγίες που σας έχουν δοθεί. Αν ξεχάσετε να πάρετε κάποιες δόσεις από τα συμπληρώματα αυτά ή αν εκδηλωθεί αδυναμία ή υπνηλία, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για οδηγίες.

- Για τον καθορισμό της σωστής δόσης του PROCYSBI είναι απαραίτητες οι τακτικές αιματολογικές εξετάσεις για τη μέτρηση της ποσότητας κυστεΐνης στα λευκοκύτταρα ή/και της συγκέντρωσης κυστεαμίνης στο αίμα. Εσείς ή ο γιατρός σας θα προγραμματίσετε αυτές τις αιματολογικές εξετάσεις. Οι εξετάσεις αυτές πρέπει να πραγματοποιούνται 12,5 ώρες μετά τη βραδινή δόση της προηγούμενης ημέρας, και επομένως 30 λεπτά μετά την πρωινή δόση της επόμενης ημέρας. Επίσης, απαιτείται να γίνονται αναλύσεις αίματος και ούρων για μέτρηση των επιπέδων των σημαντικών ηλεκτρολυτών του σώματος οι οποίες βοηθούν εσάς ή τον γιατρό σας να προσαρμόσει σωστά τις δόσεις αυτών των συμπληρωμάτων.

**Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση PROCYSBI από την κανονική**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση PROCYSBIαπό την κανονική, θα πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας ή με το τμήμα πρώτων βοηθειών του νοσοκομείου. Ενδέχεται να σας προκαλέσει υπνηλία.

**Εάν ξεχάσετε να πάρετε το PROCYSBI**

Εάν παραλείψετε να πάρετε μία δόση του φαρμάκου, πρέπει να το κάνετε το ταχύτερο δυνατόν. Ωστόσο, εάν υπολείπονται τέσσερις ώρες για την επόμενη δόση, αγνοήστε τη δόση που παραλείψατε και συνεχίστε το κανονικό πρόγραμμα δόσεων.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

**4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες – ενδέχεται να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:**

* Σοβαρή αλλεργική αντίδραση (όχι συχνή): Αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε κάποια από τις ακόλουθες ενδείξεις αλλεργικής αντίδρασης: κνίδωση, δύσπνοια, πρήξιμο στο πρόσωπο, στα χείλη, στη γλώσσα ή στον φάρυγγα.

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, επικοινωνήστε άμεσα με τον γιατρό σας. Επειδή ορισμένες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σοβαρές, ζητήστε από τον γιατρό σας να σας εξηγήσει τα προειδοποιητικά σημάδια τους.

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

* Δερματικό εξάνθημα: Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε δερματικό εξάνθημα. Η θεραπεία με PROCYSBI ενδέχεται να πρέπει να διακοπεί προσωρινά έως ότου υποχωρήσει το εξάνθημα. Εάν το εξάνθημα είναι σοβαρό, ο γιατρός σας ενδέχεται να διακόψει τη θεραπεία με κυστεαμίνη.
* Μη φυσιολογικά αποτελέσματα ηπατικής λειτουργίας στις εξετάσεις αίματος. Σε αυτή την περίπτωση ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί.

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

* Δερματικές βλάβες, οστικές βλάβες και προβλήματα στις αρθρώσεις: Η θεραπεία με υψηλές δόσεις κυστεαμίνης μπορεί να προκαλέσει δερματικές βλάβες. Σε αυτές περιλαμβάνονται ραγάδες δέρματος (που μοιάζουν με ραγάδες), βλάβες των οστών (όπως κατάγματα), οστικές παραμορφώσεις και προβλήματα στις αρθρώσεις. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να ελέγχετε το δέρμα σας και να αναφέρετε στον γιατρό σας οποιεσδήποτε αλλαγές. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί αυτά τα προβλήματα.
* Χαμηλή συγκέντρωση λευκών αιμοσφαιρίων. Σε αυτή την περίπτωση θα σας παρακολουθεί ο γιατρός σας.
* Συμπτώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος: Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν κυστεαμίνη εμφανίζουν επιληπτικές κρίσεις, κατάθλιψη και έντονη υπνηλία. Εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα ενημερώστε τον γιατρό σας.
* Στομαχικά και εντερικά (γαστρεντερικά) προβλήματα: Οι ασθενείς που λαμβάνουν κυστεαμίνη εμφανίζουν έλκη και αιμορραγία. Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε πόνο στο στομάχι, ναυτία, έμετο, απώλεια όρεξης ή εάν κάνετε εμετό με αίμα.
* Με τη χρήση κυστεαμίνης έχει αναφερθεί καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση, γνωστή επίσης και ως ψευδοόγκος εγκεφάλου. Πρόκειται για μια πάθηση όπου παρατηρείται υψηλή πίεση στο υγρό γύρω από τον εγκέφαλο. Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιο από τα ακόλουθα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PROCYSBI: κεφαλαλγία, βουητό στα αυτιά, ζάλη, ναυτία, διπλωπία, θαμπή όραση, απώλεια όρασης, πόνος πίσω από τους οφθαλμούς ή πόνους κατά την κίνηση των οφθαλμών. Για την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία των εν λόγω προβλημάτων, ο γιατρός σας θα σας υποβάλλει σε οφθαλμολογική εξέταση προκειμένου να μειωθούν οι πιθανότητες απώλειας της όρασης.

Οι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες του PROCYSBI που απαριθμούνται στη συνέχεια αναφέρονται βάσει της εκτιμώμενης συχνότητας με την οποία ενδέχεται να εμφανιστούν.

**Πολύ συχνές** **ανεπιθύμητες ενέργειες** (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

* διάρροια
* πυρετός
* αίσθηση υπνηλίας

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**:

* δυσάρεστη οσμή της αναπνοής και του σώματος
* καούρα
* κόπωση

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**:

* άλγος κάτω άκρου
* σκολίωση (παρέκκλιση της σπονδυλικής στήλης)
* ευθραυστότητα οστών
* αποχρωματισμός των μαλλιών
* σπασμοί
* νευρικότητα
* ψευδαισθήσεις
* επίδραση στους νεφρούς η οποία εκδηλώνεται με πρήξιμο των άκρων και αύξηση του βάρους

**Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

**5. Πώς να φυλάσσετε το PROCYSBI**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση της φιάλης μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ ή EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν το αλουμινένιο πώμα ασφαλείας είναι ανοιχτό για περισσότερες από 30 ημέρες. Απορρίψτε την ανοιχτή φιάλη και χρησιμοποιήστε μία καινούρια.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε. Μετά το άνοιγμα, μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

**6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

**Τι περιέχει το PROCYSBI**

* Η δραστική ουσία είναι η κυστεαμίνη (ως διτρυγική μερκαπταμίνη). Κάθε γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο περιέχει 25 mg ή 75 mg κυστεαμίνης.
* Τα άλλα συστατικά είναι:
  + Στα καψάκια: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, συμπολυμερές μεθακρυλικό οξύ - ακρυλικό αιθυλεστέρα (1:1), υπρομελλόζη, τάλκ, κιτρικός τριαιθυλεστέρας, λαουρυλοθειικό νάτριο.
  + Στο κέλυφος του καψακίου: ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), ινδικοκαρμίνιο (E132).
  + Στη μελάνη εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας, ποβιδόνη (K-17), διοξείδιο του τιτανίου (E171).

**Εμφάνιση του PROCYSBI και περιεχόμενα της συσκευασίας**

* Το PROCYSBI των 25 mg διατίθεται υπό μορφή γαστροανθεκτικών σκληρών καψακίων χρώματος μπλε. Το γαλάζιο κάλυμμα φέρει τυπωμένο με λευκό χρώμα το λογότυπο «PRO», ενώ το άλλο γαλάζιο κομμάτι του καψακίου φέρει τυπωμένη με λευκό χρώμα την ένδειξη «25 mg». Η λευκή πλαστική φιάλη περιέχει 60 καψάκια. Το καπάκι είναι ανθεκτικό για λόγους προστασίας των παιδιών και φέρει αλουμινένιο πώμα ασφαλείας. Κάθε φιάλη περιέχει δύο πλαστικούς κυλίνδρους για πρόσθετη προστασία από την υγρασία και τον αέρα.
* Το PROCYSBI 75 mg διατίθεται υπό μορφή γαστροανθεκτικών σκληρών καψακίων χρώματος μπλε. Το σκούρο μπλε κάλυμμα φέρει τυπωμένο με λευκό χρώμα το λογότυπο «PRO», ενώ το γαλάζιο κομμάτι του καψακίου φέρει τυπωμένη με λευκό χρώμα την ένδειξη «75 mg». Η λευκή πλαστική φιάλη περιέχει 250 καψάκια. Το καπάκι είναι ανθεκτικό για λόγους προστασίας των παιδιών και φέρει αλουμινένιο πώμα ασφαλείας. Κάθε φιάλη περιέχει τρεις πλαστικούς κυλίνδρους για πρόσθετη προστασία από την υγρασία και τον αέρα.
* Κατά τη χρήση, φυλάσσετε τους κυλίνδρους εντός της φιάλης. Μετά τη χρήση μπορείτε να απορρίψετε τους κυλίνδρους μαζί με τη φιάλη.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Ιταλία

**Παρασκευαστής**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).