**ANNESS I**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

PROCYSBI 25 mg kapsuli ibsin gastro-reżistenti

PROCYSBI 75 mg kapsuli ibsin gastro-reżistenti

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

PROCYSBI 25 mg kapsula iebsa

Kull kapsula iebsa fiha 25 mg ta’ cysteamine (bħala mercaptamine bitartrate).

PROCYSBI 75 mg kapsula iebsa

Kull kapsula iebsa fiha 75 mg ta’ cysteamine (bħala mercaptamine bitartrate).

Għal-lista sħiħa ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Kapsula iebsa gastro-reżistenti.

PROCYSBI 25 mg kapsula iebsa

Kapsuli ibsin blu ċar ta’ daqs 3 b’“25 mg” stampata fuqhom b’linka bajda u tapp blu ċar stampat bil‑Logo “PRO” b’linka bajda.

PROCYSBI 75 mg kapsula iebsa

Kapsuli ibsin blu ċar ta’ daqs 0 b’“75 mg” stampata fuqhom b’linka bajda u tapp blu skur stampat bil‑Logo “PRO” b’linka bajda.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

PROCYSBIhuwa indikat għall-kura ta’ ċistinożi nefropatika pprovata. Iċ-cysteamine tnaqqas l-akkumulazzjoni taċ-ċistina f’ċerti ċelloli (eż. lewkoċiti, ċelloli tal-muskoli u tal-fwied) ta’ pazjenti b’ċistinożi nefropatika u, meta l-kura tinbeda kmieni, tittardja l-iżvilupp ta’ insuffiċjenza renali.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Il-kura bi PROCYSBI għandha tinbeda taħt is-superviżjoni ta’ tabib li għandu esperjenza fil-kura ta’ ċistinożi.

Biex jinkiseb l-aħjar benefiċċju, it-terapija b’cysteamine għandha tinbeda minnufih ladarba d-dijanjosi tkun ikkonfermata (jiġifieri, żieda ta’ ċisteina fil-WBC).

Pożoloġija

Il-konċentrazzjoni ta’ ċisteina fiċ-ċelluli bojod tad-demm (WBC - *white blood cell*) tista’ pereżempju titkejjel permezz ta’ numru ta’ tekniki differenti bħal sottogruppi ta’ WBC speċifiċi (eż., analiżi tal-granuloċiti) jew l-analiżi ta’ lewkoċiti mħallta u kull analiżi jkollu valuri fil-mira differenti. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jirreferu għall-miri terapewtiċi speċifiċi għall-analiżi ipprovduti minn laboratorji ta’ ittestjar individwali meta jieħdu deċiżjonijiet dwar id-dijanjosi u d-dożaġġ ta’ PROCYSBI għal pazjenti b’ċistinosi. Pereżempju, l-għan terapewtiku huwa li jinżamm livell ta’ ċistina fil-WBC) < 1 nmol emiċistina/mg ta’ proteina (meta mkejjel permezz ta’ analiżi tal-lewkoċiti mħallta), 30 minuta wara l-għoti tad-doża. Għall-pazjenti aderenti għal doża stabbli ta’ PROCYSBI, u li m’għandhomx aċċess faċli għal faċilità xierqa għall-kejl taċ-ċistina fil-WBC tagħhom, l-għan tat-terapija għandu jkun li tinżamm il-konċentrazzjoni fil-plażma ta’ cysteamine > 0.1 mg/L, 30 minuta wara l-għoti tad-doża.

Żmien tal-kejl: PROCYSBI għandu jingħata kull 12-il siegħa. Id-determinazzjoni ta’ cystine fil-WBC u/jew cysteamine fil-plażma għandha tinkiseb 12.5-il siegħa wara d-doża ta’ filgħaxija l-jum ta’ qabel, u għalhekk 30 minuta wara li tingħata d-doża tal-għada filgħodu.

*It-trasferiment tal-pazjenti minn kapsuli ibsin ta’ bitartrat taċ-cysteamine* *b’rilaxx immedjat*

Il-pazjenti b’ċistinożi li jieħdu bitartrat taċ-cysteamine b’rilaxx immedjat jistgħu jkunu ttrasferiti għal doża totali ta’ kuljum ta’ PROCYSBI ugwali għad-doża totali tagħhom ta’ kuljum ta’ qabel ta’ bitartrat taċ-cysteamine b’rilaxx immedjat. Id-doża totali ta’ kuljum għandha tinqasam fi tnejn u tingħata kull 12-il siegħa. Id-doża massima rakkomandata ta’ cysteamine hija ta’ 1.95 g/m2/jum. L-użu ta’ dożi ogħla minn 1.95 g/m2/jum mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Il-pazjenti li jkunu ttrasferiti minn bitartrat taċ-cysteamine b’rilaxx immedjat għal PROCYSBI għandu jkollhom il-livelli ta’ ċistina tal-WBC tagħhom imkejla wara ġimgħatejn, u mbagħad kull tliet xhur sabiex tkun ivvalutata l-aħjar doża kif deskritt hawn fuq.

*Pazjenti adulti li jkunu għadhom kemm ġew iddijanjostikati*

Pazjenti adulti li jkunu għadhom kemm ġew iddijanjostikati għandhom jinbdew fuq 1/6 sa 1/4 tad-doża ta’ manteniment fil-mira ta’ PROCYSBI. Id-doża ta’ manteniment fil-mira hija 1.3 g/m2/jum, f’żewġ dożi maqsuma, mogħtija kull 12-il siegħa. Id-doża għandha tiżdied jekk ikun hemm tolleranza adegwata u l-livell ta’ ċistina fil-WBC jibqa’ > 1 nmol emiċistina/mg ta’ proteina (meta mkejjel permezz ta’ analiżi tal-lewkoċiti mħallta). Id-doża massima rakkomandata ta’ cysteamine hija 1.95 g/m2/jum. L-użu ta’ dożi ogħla minn 1.95 g/m2/jum mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Il-valuri mmirati pprovduti fl-SmPC jinkisbu permezz ta’ analiżi tal-lewkoċiti mħallta. Għandu jiġi nnotat li l-miri terapewtiċi għat-tnaqqis ta’ ċisteina huma speċifiċi għall-analiżi u analiżi differenti għandhom miri tat-trattament speċifiċi. Għalhekk, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jirreferu għall-miri terapewtiċi speċifiċi għall-analiżi ipprovduti minn laboratorji ta’ ttestjar individwali.

*Popolazzjoni pedjatrika li tkun għadha kemm ġiet iddijanjostikata*

Id-doża ta’ manteniment fil-mira ta’ 1.3 g/m2/jum tista’ tkun approssimata skont it-tabella li ġejja, li tikkunsidra kemm l-erja tal-wiċċ kif ukoll il-piż.

| **Piż f’kilogrammi** | **Doża f’mg rakkomandata**  **Kull 12-il siegħa\*** |
| --- | --- |
| 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 |

\* Tista’ tkun meħtieġa doża ogħla biex tilħaq il-konċentrazzjoni fil-mira ta’ ċisteina fil-WBC.

L-użu ta’ dożi ogħla minn 1.95 g/m2/jum mhuwiex rakkomandat.

*Popolazzjonijiet speċjali*

*Pazjenti b’tolleranza baxxa*

Il-pazjenti b’tolleranza aktar baxxa xorta waħda jiksbu benefiċċju jekk il-livelli ta’ ċistina fiċ-ċelloli l-bojod tad-demm ikunu taħt 2 nmol emiċistina/mg ta’ proteina (meta mkejjel permezz ta’ analiżi tal-lewkoċiti mħallta). Id-doża ta’ cysteamine tista’ tiżdied sa massimu ta’ 1.95 g/m2/jum sabiex jinkiseb dan il-livell. Id-doża ta’ 1.95 g/m2/jum ta’ bitartrat taċ-cysteamine b’rilaxx immedjat ġiet assoċjata ma’ rata ogħla ta’ rtirar mill-kura minħabba nuqqas ta’ tolleranza u inċidenza ogħla ta’ avvenimenti avversi. Jekk għall-ewwel iċ-cysteamine ma tkunx ittollerata biżżejjed minħabba sintomi fil-passaġġ gastro-intestinali (GI) jew raxx temporanju fil-ġilda, il-kura għandha titwaqqaf temporanjament, imbagħad terġa’ tinbeda f’doża aktar baxxa u tiżdied bil-mod il-mod sad-doża xierqa (ara sezzjoni 4.4).

*Pazjenti fuq dijalisi jew wara trapjant*

F’ċerti okkażjonijiet l-esperjenza uriet li ċerti forom ta’ cysteamine huma inqas ittollerati tajjeb (jiġifieri jwasslu għal aktar avvenimenti avversi) meta l-pazjenti jkunu fuq dijalisi. Huwa rrakkomandat monitoraġġ aktar fir-reqqa tal-livelli ta’ ċistina tal-WBC f’dawn il-pazjenti.

*Pazjenti b’indeboliment renali*

Normalment mhux meħtieġ aġġustament tad-doża; madankollu l-livelli ta’ ċistina fil-WBC għandhom ikunu mmonitorjati.

*Pazjenti b’indeboliment epatiku*

Normalment mhux meħtieġ aġġustament tad-doża; madankollu l-livelli ta’ ċistina fil-WBC għandhom ikunu mmonitorjati.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Dan il-prodott mediċinali jista’ jingħata billi tibla’ l-kapsuli sħaħ kif ukoll billi tferrex il-kontenuti tal-kapsula (żibeġ b’kisi enteriku) fuq ikel jew għoti permezz ta’ tubu gastriku.

Tgħaffiġx u tomgħodx il-kapsuli jew il-kontenuti tal-kapsula.

*Dożi maqbuża*

Jekk tinqabeż doża, għandha tittieħed mill-aktar fis possibbli. Jekk dan ikun fi żmien erba’ sigħat mid-doża li jkun imiss, aqbeż id-doża maqbuża u erġa’ segwi l-iskeda ta’ dożaġġ regolari. Tirduppjax id-doża.

*L-għoti mal-ikel*

Cysteamine bitartrate jista’ jingħata ma’ meraq tal-frott aċiduż jew mal-ilma.

Cysteamine bitartrate m’għandux jingħata ma’ ikel li jkun fih ħafna xaħam jew proteini, jew ma’ ikel iffriżat bħall-ġelat. Il-pazjenti għandhom jippruvaw b’mod konsistenti li jevitaw l-ikel u prodotti tal-ħalib għal mill-inqas siegħa qabel u siegħa wara d-doża ta’ PROCYSBI. Jekk ma jkunx possibbli li wieħed ma jiekol xejn waqt dan il-perjodu, jista’ jiekol biss ammont żgħir (~ 100 gramma) ta’ ikel (preferibbilment karboidrati) fis-siegħa ta’ qabel u ta’ wara l-għoti ta’ PROCYSBI. Huwa importanti li d-dożi ta’ PROCYSBI jkunu skont it-teħid tal-ikel b’mod konsistenti u riproduċibbli maż-żmien (ara sezzjoni 5.2)

F’pazjenti pedjatriċi f’riskju ta’ aspirazzjoni, li jkollhom madwar sitt snin jew inqas, il-kapsuli ibsin għandhom jinfetħu u l-kontenut tagħhom jitħallat mal-ikel jew mal-likwidu msemmi hawn taħt.

*It-traxxix fuq l-ikel*

Il-kapsuli għad-doża ta’ filgħodu jew għal dik ta’ filgħaxija għandhom jinfetħu u l-kontenut tagħhom jitraxxax fuq madwar 100 gramma ta’ zalza tat-tuffieħ jew ġeli tal-berries. Ħawwad il-kontenut bil-mod fl-ikel artab, b’mod li toħloq taħlita ta’ frak ta’ cysteamine u ikel. It-taħlita kollha għandha tittiekel. Dan jista’ jkun segwit minn 250 mL ta’ likwidu aċiduż aċċettabbli - meraq tal-frott (eż., meraq tal-larinġ jew kwalunkwe meraq tal-frott aċiduż) jew ilma. It-taħlita għandha tittiekel fi żmien sagħtejn minn x’ħin tkun tħejjiet u għandha tinżamm fil-friġġ minn x’ħin titħejja sakemm tingħata.

*L-għoti minn ġot-tubi*

Il-kapsuli għad-doża ta’ filgħodu jew għal dik ta’ filgħaxija għandhom jinfetħu u l-kontenut tagħhom jitraxxax fuq madwar 100 gramma ta’ zalza tat-tuffieħ jew ġeli tal-berries. Ħawwad il-kontenut bil-mod fl-ikel artab, b’mod li toħloq taħlita ta’ frak ta’ cysteamine u ikel. It-taħlita mbagħad għandha tingħata permezz tat-tubu gastriku, tubu nasogastriku jew tubu gastrostomy‑jejunostomy. It-taħlita għandha tingħata fi żmien sagħtejn minn x’ħin tkun tħejjiet u tista’ tinżamm fil-friġġ minn x’ħin titħejja sakemm tingħata.

*It-traxxix fil-meraq tal-larinġ jew fi kwalunkwe meraq tal-frott aċiduż jew ilma*

Il-kapsuli għad-doża ta’ filgħodu jew għal dik ta’ filgħaxija għandhom jinfetħu u l-kontenut tagħhom jitraxxax fuq madwar 100 sa 150 mL ta’ meraq tal-frott aċiduż jew ilma. L-għażliet ta’ kif tagħti d-doża huma pprovduta hawn taħt:

* Għażla 1 / Siringa: Ħallat bil-mod għal 5 minuti, imbagħad iġbed it-taħlita ta’ frak taċ-cysteamine u meraq tal-frott aċiduż jew ilma f’siringa tad-dożaġġ.
* Għażla 2 / Kikkra: Ħallat bil-mod għal 5 minuti f’kikkra jew ħawwad bil-mod għal 5 minuti f’kikkra bl-għatu (eż: tazza tax-xorb tat-tfal). Ixrob it-taħlita ta’ frak taċ-cysteamine u meraq tal-frott aċiduż jew ilma.

It-taħlita għandha tingħata (tinxtorob) fi żmien 30 minuta wara li titħejja u għandha tinżamm fil-friġġ minn x’ħin titħejja sakemm tingħata.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

* Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, kwalunkwe forma ta’ cysteamine (merkaptamina), jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
* Sensittività eċċessiva għall-peniċillamina.
* It-treddigħ.

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

L-użu ta’ dożi ogħla minn 1.95 g/m2/jum mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.2).

Iċ-cysteamine orali ma ntwerietx li tipprevjeni d-depożizzjoni fl-għajn ta’ kristalli ta’ ċistina. Għaldaqstant, fejn tintuża soluzzjoni oftalmika ta’ cysteamine għal dak il-għan, l-użu tagħha għandu jitkompla.

Jekk tkun iddijanjostikata jew ippjanata tqala, għandha tiġi kkunsidrata bir-reqqa l-kura mill-ġdid u l-pazjenta għandha tkun avżata dwar ir-riskju teratoġeniku possibbli taċ-cysteamine (ara sezzjoni 4.6).

Kapsuli sħaħ ta’ PROCYSBI m’għandhomx jingħataw lit-tfal ta’ taħt is-sitt snin minħabba r-riskju ta’ aspirazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Dermatoloġiċi

Kien hemm rapporti ta’ feriti serji fil-ġilda f’pazjenti kkurati b’dożi għoljin ta’ bitartrat taċ-cysteamine b’rilaxx immedjat jew imluħa oħrajn taċ-cysteamine li rreaġixxew għat-tnaqqis fid-doża ta’ cysteamine. It-tobba għandhom jimmonitorjaw regolarment il-ġilda u l-għadam tal-pazjenti li jingħataw iċ-cysteamine.

Jekk jitfaċċaw anormalitajiet fil-ġilda jew fl-għadam, id-doża ta’ cysteamine għandha titnaqqas jew titwaqqaf. Il-kura tista’ tinbeda mill-ġdid f’doża aktar baxxa taħt sorveljanza mill-qrib, u mbagħad ittitrata bil-mod sad-doża terapewtika xierqa (ara sezzjoni 4.2). Jekk jiżviluppa raxx qawwi fil-ġilda bħal eritema multiforme bullosa jew nekroliżi epidermali tossika, iċ-cysteamine m’għandhiex terġa’ tingħata (ara sezzjoni 4.8).

Gastrointestinali

L-ulċerazzjoni u l-fsada GI ġew irrappurtati f’pazjenti li ngħataw bitartrat taċ-cysteamine b’rilaxx immedjat. It-tobba għandhom jibqgħu attenti għal sinjali ta’ ulċerazzjoni u fsada u għandhom jinformaw lill-pazjenti u/jew lil min jieħu ħsiebhom dwar is-sinjali u s-sintomi ta’ tossiċità GI serja u x’passi għandhom jittieħdu jekk iseħħu.

Is-sintomi tal-passaġġ GI li jinkludu nawżja, rimettar, anoressija u uġigħ addominali ġew assoċjati maċ-cysteamine.

Kontrazzjonijiet tal-ileo-caecum u tal-musrana l-kbira (fibrosing colonopathy) ġew deskritti l-ewwel darba f’pazjenti b’fibrożi ċistika li ngħataw dożi għoljin ta’ enzimi tal-frixa fil-forma ta’ pilloli b’kisja enterika ta’ kopolimeru tal-akrilat aċidu-etil metakriliku (1:1), wieħed mill-eċċipjenti fi PROCYSBI. Bħala prekawzjoni, sintomi addominali mhux tas-soltu jew bidliet fis-sintomi addominali għandhom ikunu evalwati b’mod mediku sabiex tiġi eskluża l-possibbiltà ta’ fibrosing colonopathy.

Sistema Nervuża Ċentrali (CNS)

Sintomi tas-CNS bħal aċċessjonijiet, letarġija, ngħas, depressjoni, u enċefalopatija ġew assoċjati maċ-cysteamine. Jekk jiżviluppaw sintomi tas-CNS, il-pazjent għandu jkun eżaminat bir-reqqa u d-doża aġġustata skont il-bżonn. Il-pazjenti m’għandhomx jagħmlu attivitajiet li jistgħu jkunu perikolużi sakemm l-effetti taċ-cysteamine fuq il-prestazzjoni mentali jkunu magħrufa (ara sezzjoni 4.7).

Lewkopenja u funzjoni anormali tal-fwied

Xi drabi ċ-cysteamine ġiet assoċjata ma’ lewkopenja riversibbli u funzjoni anormali tal-fwied. Għalhekk, l-għadd tad-demm u l-funzjoni tal-fwied għandhom ikunu mmonitorjati.

Ipertensjoni intrakranjali beninna

Kien hemm rapporti ta’ ipertensjoni intrakranjali beninna (jew pseudotumor cerebri (PTC)) u/jew papilledema assoċjati mal-kura bil-bitartrat taċ-cysteamine li tirrisolvi ruħha biż-żieda ta’ terapija dijuretika (esperjenza ta’ wara t-tqegħid fis-suq bil-bitartrat taċ-cysteamine b’rilaxx immedjat). It-tobba għandhom jagħtu struzzjonijiet lill-pazjenti sabiex jirrappurtaw kwalunkwe wieħed mis-sintomi li ġejjin: uġigħ ta’ ras, tinnitus, sturdament, nawżja, diplopja, vista mċajpra, telf tal-vista, uġigħ wara l-għajnejn jew uġigħ maċ-ċaqliq tal-għajnejn. Eżami tal-għajnejn minn żmien għal żmien huwa meħtieġ sabiex tiġi identifikata din il-kondizzjoni minn kmieni u għandha tiġi pprovduta kura f’waqtha meta sseħħ sabiex jiġi evitat it-telf tal-vista.

Informazzjoni importanti dwar xi wħud mill-eċċipjenti ta’ PROCYSBI

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull doża, jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Ma jistax ikun eskluż li ċ-cysteamine hija induttur klinikament rilevanti tal-enzimi CYP, inibitur ta’ P‑gp u BCRP fil-livell intestinali u inibitur tat-trasportaturi tal-assorbiment tal-fwied (OATP1B1, OATP1B3 u OCT1).

L-għoti flimkien mas-sostituti tal-elettroliti u tal-minerali

Iċ-cysteamine tista’ tingħata ma’ sostituti tal-elettroliti (ħlief il-bikarbonat) u tal-minerali meħtieġa għall-ġestjoni tas-sindromu ta’ Fanconi kif ukoll tal-vitamina D u l-ormon tat-tirojde. Il-bikarbonat għandu jingħata mill-inqas siegħa qabel jew siegħa wara PROCYSBI sabiex tiġi evitata l-possibbiltà li ċ-cysteamine toħroġ qabel

Indomethacin u ċ-cysteamine intużaw flimkien f’ċerti pazjenti. F’każijiet ta’ pazjenti bi trapjanti tal-kliewi, intużaw kuri ta’ kontra r-rifjut maċ-cysteamine.

L-għoti flimkien tal-inibitur tal-pompa proton omeprazole u PROCYSBI *in vivo* ma wera l-ebda effett fuq l-esponiment għall-bitartrat taċ-cysteamine.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

Mhemmx biżżejjed dejta adegwata dwar l-użu taċ-cysteamine fin-nisa tqal. L-istudji fl-annimali wrew tossiċità fis-sistema riproduttiva, inkluża t-teratoġenesi (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhuwiex magħruf. L-effett fuq it-tqala ta’ ċistinożi mhux ikkurata wkoll mhuwiex magħruf. Għaldaqstant il-bitartrat taċ-cysteamine m’għandux jintuża waqt it-tqala, b’mod partikolari fl-ewwel tliet xhur, sakemm ma jkunx verament meħtieġ (ara sezzjoni 4.4).

Jekk tkun iddijanjostikata jew ippjanata tqala, għandha tiġi kkunsidrata bir-reqqa l-kura mill-ġdid u l-pazjenta għandha tkun avżata dwar ir-riskju teratoġeniku possibbli taċ-cysteamine .

Treddigħ

L-eskrezzjoni taċ-cysteamine fil-ħalib tal-bniedem mhijiex magħrufa. Madankollu, minħabba r-riżultati tal-istudji fuq l-annimali fin-nisa li jreddgħu u fit-trabi tat-twelid (ara sezzjoni 5.3), it-treddigħ huwa kontra-indikat fin-nisa li jkunu qegħdin jieħdu PROCYSBI (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Effetti fuq il-fertilità dehru fl-istudji fuq l-annimali (ara sezzjoni 5.3). Azoospermia ġiet irrappurtata fil-pazjenti rġiel b’ċistinożi.

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Iċ-cysteamine għandha effett żgħir jew moderat fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

Iċ-cysteamine tista’ tikkawża n-ngħas. Meta jibdew it-terapija, il-pazjenti mgħandhomx jagħmlu attivitajiet li jistgħu jkunu ta’ periklu sakemm l-effetti tal-prodott mediċinali fuq kull individwu jkunu magħrufa.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Għall-formulazzjoni b’rilaxx immedjat tal-bitartrat taċ-cysteamine, madwar 35% tal-pazjenti jistgħu jkunu mistennija li jkollhom reazzjonijiet avversi. Dawn jinvolvu l-aktar is-sistema gastro-intestinali u s-sistema nervuża ċentrali. Meta dawn ir-reazzjonijiet jitfaċċaw fil-bidu tat-terapija biċ-cysteamine, il-waqfien temporanju u l-introduzzjoni mill-ġdid bil-mod il-mod tal-kura jistgħu jkunu effettivi sabiex itejbu t-tolleranza.

Fi studji kliniċi b’voluntiera b’saħħithom, ir-reazzjonijiet l-aktar avversi frekwenti kienu sintomi GI komuni ħafna (16%) u li seħħew l-aktar bħala episodji singoli ħfief jew ta’ severità moderata. Il-profil tar-reazzjonijiet avversi għall-individwi b’saħħithom kien simili għall-profil tar-reazzjonijiet avversi f’pazjenti fir-rigward tad-disturbi GI (dijarea u uġigħ addominali).

Lista tabulata ta’ reazzjonijiet avversi

Il-frekwenza ta’ reazzjonijiet avversi hija definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100); rari (≥1/10,000 sa <1/1,000); rari ħafna (<1/10,000) u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

F’kull raggruppament ta’ frekwenzi, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati f’ordni fejn l-aktar serju jingħata l-ewwel:

|  |  |
| --- | --- |
| **Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA** | ***Frekwenza:* reazzjoni avversa** |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika | *Mhux komuni:* Lewkopenja |
| Disturbi fis-sistema immunitarja | *Mhux komuni:* Reazzjoni anafilattika |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | *Komuni ħafna:* Anoressija |
| Disturbi psikjatriċi | *Mhux komuni:* Nervi, alluċinazzjoni |
| Disturbi fis-sistema nervuża | *Komuni:* Uġigħ ta’ ras, enċefalopatija |
| *Mhux komuni:* Ngħas, konvulżjonijiet |
| Disturbi gastro-intestinali | *Komuni ħafna:* Rimettar, nawżja, dijarea |
| *Komuni:* Uġigħ addominali, riħa fil-ħalq, dispepsja, gastroenterite |
| *Mhux komuni:* Ulċera gastro-intestinali |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda | *Komuni:* Riħa anormali fil-ġilda, raxx |
| *Mhux komuni:* Bidliet fil-kulur tax-xagħar, marki ta’ ġbid fil-ġilda, fraġilità tal-ġilda (pseudotumur molluskojdi fuq il-minkbejn) |
| Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi | *Mhux komuni:* Estensjoni żejda tal-ġogi, uġigħ fis-saqajn, genu valgum, osteopenija, ksur b’kompressjoni, skoljożi. |
| Disturbi renali u fis-sistema urinarja | *Mhux komuni:* Sindromu nefrotiku |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | *Komuni ħafna:* Letarġija, deni |
| *Komuni:* Astenja |
| Investigazzjonijiet | *Komuni:* Testijiet anormali tal-funzjoni tal-fwied |

Deskrizzjoni ta’ xi wħud mir-reazzjonijiet avversi

*Esperjenza mill-istudji kliniċi bi PROCYSBI*

Fi studji kliniċi li qabblu PROCYSBI mal-bitartrat taċ-cysteamine b’rilaxx immedjat, terz tal-pazjenti urew disturbi GI komuni ħafna (nawżja, rimettar, uġigħ addominali). Dehru wkoll disturbi komuni fis-sistema nervuża (uġigħ ta’ ras, ngħas u letarġija) u disturbi ġenerali komuni (astenja).

*Esperjenza ta’ wara t-tqegħid fis-suq bil-bitartrat taċ-cysteamine b’rilaxx immedjat*

Ipertensjoni intrakranjali beninna (jew pseudotumor cerebri (PTC)) b’papilledema; ġrieħi fil-ġilda, pseudotumuri molluskojdi, marki ta’ ġbid fil-ġilda, fraġilità tal-ġilda; estensjoni żejda tal-ġogi, uġigħ fis-saqajn, genu valgum, osteopenija, ksur b’kompressjoni u skoljożi ġew irrappurtati bil-bitartrat taċ-cysteamine b’rilaxx immedjat (ara sezzjoni 4.4).

Żewġ każijiet ta’ sindromu nefrotiku ġew irrappurtati fi żmien sitt xhur minn meta nbdiet it-terapija bi rkupru progressiv wara li twaqqfet il-kura. L-istoloġija wriet glomerulonefrite fil-membrani tal-allograft renali f’każ minnhom u nefrite interstizjali ta’ ipersensittività fl-ieħor.

Ġew irrappurtati ftit każijiet ta’ sindromu simili għal Ehlers-Danlos fuq il-minkbejn fi tfal ikkurati b’mod kroniku b’dożi għoljin ta’ preparazzjonijiet differenti ta’ cysteamine (kloroidrat taċ-cysteamine jew bitartrat taċ-cysteamine) l-aktar ’il fuq mid-doża massima ta’ 1.95 g/m2/jum. F’ċerti każijiet, dawn il-ġrieħi fil-ġilda kienu assoċjati mal-marki tal-ġbid fil-ġilda u ġrieħi fl-għadam li dehru l-ewwel waqt eżami bir-raġġi X. Id-disturbi fl-għadam irrappurtati kienu genu valgum, uġigħ fir-riġlejn u estensjoni żejda tal-ġogi, osteopenija, ksur b’kompressjoni, u skoljożi. Fil-ftit każijiet fejn sar eżami istopatoloġiku tal-ġilda, ir-riżultati ssuġġerew anġjoendoteljomatożi. Pazjent minnhom sussegwentement miet minħabba iskemija ċerebrali akuta b’vaskulopatija notevoli. F’ċerti pazjenti, il-ġrieħi fil-ġilda fuq il-minkbejn naqsu wara t-tnaqqis tad-doża taċ-cysteamine b’rilaxx immedjat (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla [f’Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Doża eċċessiva ta’ cysteamine tista’ toħloq letarġija progressiva.

Jekk tingħata doża eċċessiva, is-sistemi respiratorja u kardjovaskulari għandhom ikunu mgħejuna kif xieraq. Mhemmx antidotu speċifiku magħruf. Mhuwiex magħruf jekk iċ-cysteamine titneħħiex bl-emodijalisi.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Prodott ieħor tal-metaboliżmu u tal-passaġġ alimentari, Kodiċi ATC: A16AA04.

Iċ-cysteamine hija l-aminothiol stabbli l-aktar sempliċi u prodott ta’ degradazzjoni tal-aċidu amino ċisteina. Iċ-cysteamine tipparteċipa fil-liżożomi f’reazzjoni ta’ skambju ta’ thiol‑disulfide li tikkonverti ċ-ċistina f’ċisteina u disulfide b’taħlita ta’ ċisteina u cysteamine, li t-tnejn jistgħu joħorġu mil-liżożoma f’pazjenti li jkollhom ċistinożi.

L-individwi normali u l-persuni eterozigoti għaċ-ċistinożi jkollhom livelli ta’ ċistina fiċ-ċelloli bojod tad-demm ta’ < 0.2 u normalment taħt 1 nmol emiċistina/mg ta’ proteina, rispettivament, meta mkejjel permezz ta’ analiżi tal-lewkoċiti mħallta. L-individwi li jbatu biċ-ċistinożi jkollhom elevazzjonijiet ta’ ċistina fil-WBC ta’ aktar minn 2 nmol emiċistina/mg ta’ proteina.

Iċ-ċistina fil-WBC hija mmonitorjata f’dawn il-pazjenti sabiex jinstab dożaġġ adegwat, bil-livelli jkunu mkejla 30 minuta wara d-doża meta tingħata kura bi PROCYSBI.

Studju pivitali tat-tielet fażi, crossover u b’mod każwali tal-PK u tal-PD (li kien ukoll l-ewwel studju b’mod każwali li qatt sar bil-bitartrat taċ-cysteamine b’rilaxx immedjat) wera li fi stat stabbli, il-pazjenti li ngħataw PROCYSBI kull 12-il siegħa (Q12H) żammew tnaqqis komparabbli tal-livelli ta’ ċistina fil-WBC meta mqabbla mal-bitartrat taċ-cysteamine b’rilaxx immedjat kull sitt sigħat (Q6H). Tlieta u erbgħin (43) pazjent intgħażlu b’mod każwali; sebgħa u għoxrin (27) tifel u tifla (etajiet bejn 6 u 12-il sena), ħmistax-il (15) adolexxenti (etajiet ta’ bejn it-12 u l-21 sena) u adult wieħed (1) b’ċistinożi u b’funzjoni tal-kliewi proprji bbażata fuq stima tar-Rata ta’ Filtrazzjoni Glomerulari (GFR - *Glomerular Filtration Rate*) (irranġata għall-erja tal-wiċċ tal-ġisem) > 30 mL/minuta/1.73 m2 intgħażlu b’mod każwali. Minn dawn it-tlieta u erbgħin (43) pazjent, żewġt (2) aħwa waqfu mill-istudju fl-aħħar tal-ewwel perjodu crossover, minħabba intervent kirurġiku ppjanat minn qabel għal wieħed (1) minnhom; wieħed u erbgħin (41) pazjent lestew il-protokoll. Żewġ (2) pazjenti kienu esklużi mill-analiżi skont il-protokoll minħabba li l-livell ta’ ċistina fil-WBC tagħhom żdied aktar minn 2 nmol emiċistina/mg ta’ proteina waqt il-perjodu ta’ kura biċ-cysteamine b’rilaxx immedjat. Disgħa u tletin (39) pazjent kienu inklużi fl-analiżi finali primarja skont il-protokoll tal-effikaċja.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Popolazzjoni (N=39) Skont il-Protokoll (PP)** | | |
|  | Bitartrat taċ-cysteamine b’rilaxx immedjat | PROCYSBI |
| Livell ta’ ċistina fil-WBC  (Medja LS ± SE) f’nmol emiċistina/mg ta’ proteina\* | 0.44 ± 0.05 | 0.51 ± 0.05 |
| Effett tal-kura  (Medja LS ± SE; 95.8% CI; p-value) | 0.08 ± 0.03; 0.01 to 0.15; <0.0001 | |
| **Il-Pazjenti Kollha Evalwabbli (ITT) Popolazzjoni (N=41)** | | |
|  | Bitartrat taċ-cysteamine b’rilaxx immedjat | PROCYSBI |
| Livell ta’ ċistina fil-WBC  (Medja LS ± SE) f’nmol emiċistina/mg ta’ proteina\* | 0.74 ± 0.14 | 0.53 ± 0.14 |
| Effett tal-kura  (Medja LS ± SE; 95.8% CI; p-value) | -0.21 ± 0.14; -0.48 to 0.06; <0.001 | |

\* imkejjel permezz ta’ analiżi tal-lewkoċiti mħallta

Erbgħin minn wieħed u erbgħin (40/41) pazjent li temmew l-istudju pivitali tat-tielet fażi ddaħħlu fi studju prosepttiv bi PROCYSBIli baqa’ miftuħ sakemm PROCYSBI ma setax ikun mogħti b’riċetta mit-tabib kuranti tagħhom. F’dan l-istudju, iċ-ċistina fil-WBC imkejla permezz ta’ analiżi tal-lewkoċiti mħallta kienet dejjem fuq medja taħt il-kontroll ottimu ta’ < 1 nmol emiċistina/mg ta’ proteina. Ir-rata ta’ filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR) ma nbidlitx għall-popolazzjoni tal-istudju maż-żmien.

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Assorbiment

Il-bijodisponibbiltà relattiva hija madwar 125% meta mqabbla maċ-cysteamine b’rilaxx immedjat.

L-ikel inaqqas l-assorbiment ta’ PROCYSBI 30 minuta qabel id-doża (madwar 35% tnaqqis fl-esponiment) u 30 minuta wara d-doża (madwar 16 jew 45% tnaqqis fl-esponiment għall-kapsuli sħaħ u miftuħa rispettivament). It-teħid ta’ ikel sagħtejn wara l-għoti ma affettwax l-assorbiment ta’ PROCYSBI.

Distribuzzjoni

It-tagħqid tal-proteina tal-plażma *in vitro* taċ-cysteamine, l-aktar mal-albumina, huwa madwar 54% u indipendenti mill-konċentrazzjoni tal-mediċina fil-plażma tul il-medda terapewtika.

Bijotrasformazzjoni

It-tneħħija taċ-cysteamine mhux mibdula fl-urina ntweriet li tvarja bejn 0.3% u 1.7% tad-doża totali ta’ kuljum f’erba’ pazjenti; il-parti l-kbira taċ-cysteamine titneħħa bħala sulfat.

Dejta *in vitro* tindika li l-bitartrat taċ-cysteamine aktarx li jkun metabolizzat minn diversi enzimi CYP, inklużi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, u CYP2E1. CYP2A6 u CYP3A4 ma kinux involuti fil-metaboliżmu tal-bitartrat taċ-cysteamine fil-kondizzjonijiet sperimentali.

Eliminazzjoni

Il-half-life terminali tal-bitartrat taċ-cysteamine hija madwar erba’ sigħat.

Il-bitartrat taċ-ċisteamina mhuwiex inibitur ta’ CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 u CYP3A4 *in vitro*.

*In vitro*: Il-bitartrat taċ-cysteamine huwa substrat ta’ P‑gp u OCT2, iżda mhuwiex substrat ta’ BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 u OCT1. Il-bitartrat taċ-cysteamine mhuwiex inibitur ta’ OAT1, OAT3 u OCT2.

Popolazzjonijiet speċjali

Il-farmakokinetika tal-bitartrat taċ-cysteamine ma ġietx studjata fil-poplazzjonijiet speċjali.

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Fi studji dwar il-ġenotossiċità ippubblikati għal cysteamine, ġiet irrappurtata l-induzzjoni ta’ aberrazzjonijiet tal-kromosomi f’linji ta’ ċelloli ewkarjotiċi kkultivati. Studji speċifiċi biċ-cysteamine ma wrew l-ebda effett mutaġeniku fit-test ta’ Ames jew xi effett klastoġeniku fit-test tal-mikronukleu tal-ġurdien. Sar studju ta’ assaġġ tal-mutazzjoni maqluba batterjali (“test ta’ Ames”) bil-bitartrat taċ-cysteamine użat għal PROCYSBI u l-bitartrat taċ-cysteamine ma wera l-ebda effett mutaġeniku f’dan it-test.

L-istudji dwar ir-riproduzzjoni wrew effetti embriju-fetotossiċi (riassorbimenti u telf wara l-impjantazzjoni) fil-firien fil-livell tad-doża ta’ 100 mg/kg/jum u fil-fniek li kienu qegħdin jingħataw 50 mg/kg/jum ta’ cysteamine. Ġew deskritti effetti teratoġeniċi fil-firien meta ċ-cysteamine tingħata waqt il-perjodu ta’ organoġenesi f’doża ta’ 100 mg/kg/jum.

Dan huwa ekwivalenti għal 0.6 g/m2/jum fil-far, li huwa xi ftit inqas mid-doża klinika ta’ manteniment irrakkomandata ta’ cysteamine, jiġifieri 1.3 g/m2/jum. Tnaqqis fil-fertilità kien osservat fil-firien bi 375 mg/kg/jum, doża li biha ż-żieda fil-piż tal-ġisem kien ritardat. F’din id-doża, iż-żieda fil-piż u s-sopravvivenza tal-frieħ waqt it-treddigħ ukoll naqsu. Dożi għoljin ta’ cysteamine idgħajfu l-kapaċità tal-ommijiet li jreddgħu li jitimgħu lill-frieħ tagħhom. Dożi singoli tal-mediċina jinibixxu t-tnixxija tal-prolactin fl-annimali.

L-għoti taċ-cysteamine fil-firien li jkunu għadhom kif twieldu kkawżalhom il-katarretti.

Dożi għoljin ta’ cysteamine, kemm b’rotot orali kif ukoll parenterali, jipproduċu ulċeri duodenali fil-firien u fil-ġrieden iżda mhux fix-xadini. L-għoti sperimentali tal-mediċina jikkawża t-tnaqqis ta’ somatostatin f’diversi speċijiet ta’ annimali. Il-konsegwenza ta’ dan għall-użu kliniku tal-mediċina mhijiex magħrufa.

Ma sar l-ebda studju karċinoġeniku bil-bitartrat taċ-cysteamine gastro-reżistenti fl-għamla ta’ kapsuli ibsin.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Il-kontenut tal-kapsuli

microcrystalline cellulose

methacrylic acid ***‑*** ethyl acrylate copolymer (1:1)

hypromellose

talc

triethyl citrate

sodium lauryl sulphate

Il-qoxra tal-kapsuli

gelatin

titanium dioxide (E171)

indigo carmine (E132)

Il-linka

shellac

povidone K-17

titanium dioxide (E171)

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

24-il xahar

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott meta jintuża: 30 jum.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ (2°C-8°C). Tagħmlux fil-friża.

Wara li tiftaħ, taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 25°C.

Żomm il-kontenitur magħluq sewwa sabiex tilqa’ mid-dawl u mill-umdità.

**6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

PROCYSBI 25 mg kapsula iebsa

Flixkun HDPE abjad ta’ 50 mL li fih 60 kapsula b’ċilindru dissikant ta’ tnejn f’wieħed u ċilindru ieħor li jassorbi l-ossiġnu, b’għatu tal-polypropylene reżistenti għat-tfal.

Kull flixkun fih żewġ ċilindri tal-plastik użati biex jipproteġu aktar mill-umdità u l-arja.

Jekk jogħġbok żomm iż-żewġ ċilindri f’kull flixkun waqt l-użu tal-flixkun. Iċ-ċilindri jistgħu jintremew mal-flixkun wara l-użu.

PROCYSBI 75 mg kapsula iebsa

Flixkun HDPE abjad ta’ 400 mL li fih 250 kapsula b’ċilindru dissikant ta’ tnejn f’wieħed u żewġ ċilindri oħra li jassorbu l-ossiġnu, b’għatu tal-polypropylene reżistenti għat-tfal.

Kull flixkun fih tlett ċilindri tal-plastik użati biex jipproteġu aktar mill-umdità u l-arja.

Jekk jogħġbok żomm it-tlett ċilindri f’kull flixkun waqt l-użu tal-flixkun. Iċ-ċilindri jistgħu jintremew mal-flixkun wara l-użu.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

L-Italja

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

PROCYSBI 25 mg kapsula iebsa

EU/1/13/861/001

PROCYSBI 75 mg kapsula iebsa

EU/1/13/861/002

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 06 Set 2013

Data tal-aħħar tiġdid: 26 Lulju 2018

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.

**ANNESS II**

**A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

L-Italja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L‑UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b’riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

* **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta’ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

* **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
* Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista’ twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
* **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

L-MAH għandu jipprovdi pakkett edukattiv immirat għat-tobba kollha li huma mistennija li jippreskrivu PROCYSBI qabel it-tnedija tiegħu.

Il-pakkett edukattiv għandu l-għan li jsaħħaħ is-sensibilizzazzjoni lejn riskji importanti identifikati u potenzjali kif ukoll l-għażla tal-pazjenti xierqa, il-ħtieġa tat-titrazzjoni tad-doża u l-monitoraġġ tal-pazjenti.

Il-pakkett edukattiv għat-tobba għandu jinkludi l-Lista ta’ Verifika tas-Sigurtà, is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u l-Fuljett ta’ Tagħrif.

Il-Lista ta’ Verifika tas-Sigurtà għandha tenfasizza dan li ġej:

* Ir-riskju ta’ teratoġeniċità u l-pariri rilevanti dwar il-minimizzazzjoni tar-riskji:
  + - In-nisa f’età li jista’ jkollhom it-tfal għandhom ikunu informati dwar ir-riskju ta’ teratoġeniċità;
    - Għan-nisa li jista’ jkollhom it-tfal għandu jsir test ta’ konferma li mhumiex tqal qabel tinbeda l-kura;
    - In-nisa li jista’ jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw metodu ta’ kontraċezzjoni adegwat waqt il-kura;
    - In-nisa li jista’ jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir sabiex javżaw lit-tabib kuranti jekk jinqabdu tqal waqt il-kura.
* Ir-riskju ta’ fibrosing colonopathy u l-pariri rilevanti dwar il-minimizzazzjoni tar-riskji:
  + - Il-pazjenti għandhom ikunu informati dwar il-possibbiltà tar-riskju ta’ fibrosing colonopathy;
    - Il-pazjenti għandhom ikunu informati dwar is-sinjali u s-sintomi tal-fibrosing colonopathy u sabiex javżaw lit-tabib kuranti jekk jiżviluppaw xi wieħed minnhom.
* Gwida dwar l-għażla tal-pazjenti xierqa u t-titrazzjoni tad-doża.
* Il-ħtieġa ta’ monitoraġġ tal-livelli ta’ ċisteina fiċ-ċelloli bojod tad-demm, għadd sħiħ tad-demm u l-funzjoni tal-fwied.
* Il-ħtieġa ta’ monitoraġġ regolari tal-ġilda u li jiġu kkunsidrati l-eżamijiet tal-għadam bir-raġġi X skont il-ħtieġa.
* Il-ħtieġa li l-pazjenti jiġu avżati dwar:
  + - Il-metodu ta’ kif għandha tittieħed il-mediċina u ż-żmien ta’ meta għandha tittieħed
    - Il-ħtieġa li jikkuntattjaw lit-tabib kuranti jekk ikollhom xi wieħed minn dawn li ġejjin:
      * Problemi jew bidliet fil-ġilda
      * Tfixkil fl-abitudni normali tal-imsaren tagħhom,
      * Letarġija, ngħas, depressjoni, aċċessjonijiet
      * Kwalunkwe suspett li jistgħu jkunu tqal

L-MAH għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-materjal edukattiv, flimkien ma’ pjan ta’ komunikazzjoni, mal-awtorità nazzjonali kompetenti qabel it-tqassim tal-pakkett edukattiv.

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**PAKKETT TA’ BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

PROCYSBI 25 mg kapsuli ibsin gastro-reżistenti

cysteamine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 25 mg ta’ cysteamine (bħala mercaptamine bitartrate).

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa gastro-reżistenti

60 kapsula

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

Armi 30 jum wara li tiftaħ is-siġill tal-fojl.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friża.

Wara li tiftaħ, taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 25°C.

Żomm il-kontenitur magħluq sewwa sabiex tilqa’ mid-dawl u mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

L-Italja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/13/861/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

PROCYSBI 25 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:

SN:

NN:

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**PAKKETT TA’ BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

PROCYSBI 75 mg kapsuli ibsin gastro-reżistenti

cysteamine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 75 mg ta’ cysteamine (bħala mercaptamine bitartrate).

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa gastro-reżistenti

250 kapsula

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

Armi 30 jum wara li tiftaħ is-siġill tal-fojl.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friża.

Wara li tiftaħ, taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 25°C.

Żomm il-kontenitur magħluq sewwa sabiex tilqa’ mid-dawl u mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

L-Italja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/13/861/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

PROCYSBI 75 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:

SN:

NN:

**DETTALJI LI GĦANDHOM JIDHRU FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

PROCYSBI 25 mg kapsuli ibsin gastro-reżistenti

cysteamine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 25 mg ta’ cysteamine (bħala mercaptamine bitartrate).

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa gastro-reżistenti

60 kapsula

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

Armi 30 jum wara li tiftaħ is-siġill tal-fojl.

Data meta nfetaħ:

Data meta għandu jintrema:

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friża.

Wara li tiftaħ, taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 25°C.

Żomm il-kontenitur magħluq sewwa sabiex tilqa’ mid-dawl u mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

L-Italja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/13/861/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:

SN:

NN:

**DETTALJI LI GĦANDHOM JIDHRU FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

PROCYSBI 75 mg kapsuli ibsin gastro-reżistenti

cysteamine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 75 mg ta’ cysteamine (bħala mercaptamine bitartrate).

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa gastro-reżistenti

250 kapsula

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

Armi 30 jum wara li tiftaħ is-siġill tal-fojl.

Data meta nfetaħ:

Data meta għandu jintrema:

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friża.

Wara li tiftaħ, taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 25°C.

Żomm il-kontenitur magħluq sewwa sabiex tilqa’ mid-dawl u mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

L-Italja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/13/861/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:

SN:

NN:

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**PROCYSBI 25 mg kapsuli ibsin gastro-reżistenti**

**PROCYSBI 75 mg kapsuli ibsin gastro-reżistenti**

Ċisteamina (mercaptamine bitartrate)

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il‑fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.

- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit‑tabib jew lill‑ispiżjar tiegħek.

- Din il‑mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il‑ħsara, anke jekk għandhom l‑istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.

- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit‑tabib jew lill‑ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi kwalunkwe effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il‑fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il‑fuljett**

1. X’inhu PROCYSBI u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu PROCYSBI

3. Kif għandek tieħu PROCYSBI

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen PROCYSBI

6. Kontenut tal‑pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu PROCYSBI u għalxiex jintuża**

PROCYSBI fih is-sustanza attiva cysteamine (magħrufa wkoll bħala mercaptamine) u jittieħed għall-kura ta’ ċistinożi nefropatika fit-tfal u fl-adulti. Iċ-ċistinożi hija marda li taffettwa kif jaħdem il-ġisem, b’akkumulazzjoni mhux tas-soltu tal-aċidu amino ċistina f’diversi organi tal-ġisem bħall-kliewi, l-għajnejn, il-muskoli, il-frixa, u l-moħħ. L-akkumulazzjoni taċ-ċistina tikkawża ħsara fil-kliewi u l-eskrezzjoni ta’ ammonti żejda ta’ glukożju, proteini, u elettroliti. Organi differenti jkunu affettwati f’etajiet differenti.

PROCYSBI huwa mediċina li tirreaġixxi maċ-ċistina u b’hekk tnaqqas il-livelli tagħha fiċ-ċelloli. It-terapija biċ-cysteamine għandha tinbeda minnufih wara li d-dijanjosi ta’ ċistinożi tiġi kkonfermata sabiex jinkiseb l-aħjar benefiċċju.

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu PROCYSBI**

**Tiħux PROCYSBI:**

* Jekk inti allerġiku għaċ-cysteamine (magħrufa wkoll bħala mercaptamine) jew għal xi sustanza oħra ta’ din il‑mediċina (imniżżla fis‑sezzjoni 6).
* Jekk inti allerġiku għall-penicillamine.
* Jekk qiegħda tredda’.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu PROCYSBI.

* Minħabba li ċ-cysteamine orali ma tipprevjenix id-depożitu ta’ kristalli taċ-ċistina fl-għajnejn, għandek tkompli tapplika t-taqtir tal-għajnejn taċ-cysteamine kif preskritt mit-tabib tiegħek.
* Il-kapsuli taċ-cysteamine sħaħ mgħandhomx jingħataw lil tfal ta’ taħt is-sitt snin minħabba r-riskju li jifgaw fihom (irreferi għas-sezzjoni 3 Kif għandek tieħu PROCYSBI – Metodu ta’ kif għandu jingħata).
* Jistgħu jseħħu ġrieħi serji fil-ġilda f’pazjenti kkurati b’dożi għoljin ta’ cysteamine. It-tabib tiegħek jimmonitorjalek il-ġilda u l-għadam tiegħek regolarment u jnaqqas jew iwaqqaf il-kura tiegħek jekk ikun meħtieġ (ara sezzjoni 4).
* Ulċeri fl-istonku u fl-intestini u fsada jistgħu jseħħu f’pazjenti li jkunu qegħdin jingħataw iċ-cysteamine (ara sezzjoni 4).
* Iċ-cysteamine tista’ tikkawża sintomi intestinali oħrajn inklużi nawżja, rimettar, anoressija u uġigħ fl-istonku. It-tabib tiegħek jista’ jwaqqaflek jew jibdillek id-doża jekk dan jiġri.
* Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi sintomi fl-istonku mhux tas-soltu jew bidliet fis-sintomi tal-istonku.
* Iċ-cysteamine tista’ tikkawża sintomi bħal aċċessjonijiet, għeja, ngħas, depressjoni u disturbi fil-moħħ (enċefalopatija). Jekk jiżviluppaw sintomi bħal dawn, għid lit-tabib tiegħek u dan jaġġustalek id-doża.
* Iċ-cysteamine tista’ tikkawża funzjoni anormali tal-fwied jew tnaqqis fl-għadd taċ-ċelloli bojod tad-demm (lewkopenija). It-tabib tiegħek għandu jimmonitorjalek b’mod regolari l-għadd tad-demm u l-funzjoni tal-fwied tiegħek.
* It-tabib tiegħek jimmonitorjak għal ipeertensjoni intrakranjali beninna (jew pseudotumor cerebri (PTC)) u/jew nefħa tan-nerv ottiku (papilledema) assoċjati mal-kura biċ-cysteamine. Isirulek eżamijiet regolari tal-għajnejn sabiex din il-kondizzjoni tiġi identifikata peress li l-kura fil-pront tista’ tipprevjeni t-telf tal-vista.

**Mediċini oħra u PROCYSBI**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar, jew tista’ tieħu xi mediċini oħra. Jekk it-tabib tiegħek jiktiblek il-bikarbonat, tiħdux fl-istess ħin li tieħu PROCYSBI;ħu l-bikarbonat mill-inqas siegħa qabel jew mill-inqas siegħa wara li tkun ħadt il-mediċina.

**PROCYSBI ma’ ikel u xorb**

Għal mill-inqas siegħa qabel u siegħa wara li tieħu PROCYSBI ipprova evita ikliet li huma b’ħafna xaħam jew proteini kif ukoll kwalunkwe ikel jew likwidu li jista’ jnaqqas l-aċidità fl-istonku tiegħek, bħal ħalib jew jogurt. Jekk dan ma jkunx possibbli, tista’ tiekol ammont żgħir (madwar 100 gramma) ta’ ikel (l-aħjar karboidrati eż., ħobż, għaġin, frott) fis-siegħa ta’ qabel u wara li tieħu PROCYSBI.

Ħu l-kapsula ma’ xarba aċiduża (bħal meraq tal-larinġ jew xi meraq aċiduż ieħor) jew ilma. Għat-tfal u l-pazjenti li għandhom problemi biex jibilgħu, jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni 3 Kif għandek tieħu PROCYSBI – Metodu ta’ kif għandu jingħata.

**Tqala u treddigħ**

Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Ma għandekx tuża din il-mediċina jekk inti tqila, b’mod partikolari fl-ewwel trimester. Jekk inti mara li qiegħda tippjana xi tqala jew tinqabad tqila, ħu minnufih il-parir tat-tabib tiegħek dwar jekk għandekx twaqqaf it-terapija b’din il-mediċina peress li jekk tkompli l-kura tista’ tagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf.

Tużax din il-mediċina jekk qiegħda tredda’ (ara sezzjoni 2 taħt “Tużax PROCYSBI”).

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Din il-mediċina tista’ tikkawża n-ngħas. Meta tibda t-terapija, mgħandekx issuq, tuża makkinarju, jew tagħmel xi attività oħra perikoluża sakemm tkun taf kif taffettwak il-mediċina.

**PROCYSBI fih sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull doża, jiġifieri essenzjalment “ħielsa mis-sodium”.

**3. Kif għandek tieħu PROCYSBI**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata għalik jew għat-tifel/tifla tiegħek tiddependi mill-età u l-piż tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek. Id-doża ta’ manutenzjoni fil-mira hija 1.3 g/m2/jum.

**Skeda tad-doża**

Ħu din il-mediċina darbtejn kuljum, kull 12-il siegħa. Biex tieħu l-aħjar benefiċċju minn din il-mediċina, ipprova evita l-ikel u l-prodotti tal-ħalib għal mill-inqas siegħa qabel u siegħa wara li tieħu d-doża ta’ PROCYSBI. Jekk dan ma jkunx possibbli, tista’ tiekol ammont żgħir (madwar 100 gramma) ta’ ikel (l-aħjar karboidrati eż. ħobż, għaġin, frott) fis-siegħa ta’ qabel u wara li tieħu PROCYSBI.

Huwa importanti li tieħu PROCYSBI b’mod konsistenti maż-żmien.

Iżżidx jew tnaqqas l-ammont ta’ mediċina mingħajr l-approvazzjoni tat-tabib tiegħek.

Id-doża totali tas-soltu m’għandhiex taqbeż il-1.95 g/m2/jum.

**Tul tal-kura**

Il-kura bi PROCYSBI għandha tkompli tul ħajtek kollha, skont l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek.

**Metodu ta’ kif għandu jingħata**

Din il-mediċina għandha tittieħed biss mill-ħalq.

Biex din il-mediċina taħdem tajjeb, għandek tagħmel dan li ġej:

- Ibla’ l-kapsula sħiħa ma’ xarba aċiduża (bħal meraq tal-larinġ jew xi meraq aċiduż ieħor) jew ilma. Tgħaffiġx u tomgħodx il-kapsuli jew il-kontenuti tal-kapsula. Tagħtix kapsuli ibsin gastro-reżistenti lit-tfal ta’ taħt is-sitt snin peress li jista’ jkun li ma jkunux jistgħu jibilgħuhom u jifgaw fihom. Għall-pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-kapsula sħiħa, il-kapsula iebsa gastro-reżistenti tista’ tinfetaħ u l-kontenut tagħha jista’ jitferrex fuq l-ikel (bħal zalza tat-tuffieħ jew ġeli tal-berries) jew jitħallat ma’ xarba aċiduża (bħal meraq tal-larinġ jew xi meraq aċiduż ieħor) jew ilma. Kellem lit-tabib tat-tfal tiegħek għal struzzjonijiet kompluti.

- Il-kura medika tiegħek tista’ tinkludi, minbarra ċ-cysteamine, suppliment ieħor jew aktar li jissostitwixxu elettroliti importanti mitlufa minn ġol-kliewi. Huwa importanti li tieħu dawn is-supplimenti eżatt kif jgħidulek. Jekk titlef diversi dożi tas-supplimenti jew tiżviluppa dgħufija jew ngħas, kellem lit-tabib tiegħek għall-istruzzjonijiet.

- Testijiet regolari tad-demm sabiex jitkejjel l-ammont ta’ ċistina fiċ-ċelloli l-bojod tad-demm u/jew il-konċentrazzjoni taċ-cysteamine fid-demm huma meħtieġa sabiex tiġi ddeterminata d-doża korretta ta’ PROCYSBI. Inti jew it-tabib tiegħek tistgħu tirranġaw sabiex isiru dawn it-testijiet tad-demm. Dawn it-testijiet iridu jinkisbu 12-il siegħa u nofs wara d-doża ta’ filgħaxija tal-jum preċedenti, u allura nofs siegħa wara li tingħata d-doża tal-għada filgħodu. Testijiet regolari tad-demm u tal-urina għall-kejl tal-livelli tal-elettroliti importanti tal-ġisem huma wkoll meħtieġa sabiex jgħinu lilek jew lit-tabib tiegħek taġġustaw kif xieraq id-dożi ta’ dawn is-supplimenti.

**Jekk tieħu PROCYSBI aktar milli suppost**

Għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek jew lid-dipartiment tal-emerġenza tal-isptar minnufih jekk tkun ħadt aktar PROCYSBI minn kemm suppost. Jista’ jaqbdek in-ngħas.

**Jekk tinsa tieħu PROCYSBI**

Jekk qbiżt xi doża ta’ mediċina, għandek teħodha malajr kemm jista’ jkun. Madankollu, jekk dan ikun fi żmien erba’ sigħat mid-doża li jkun imiss, aqbeż id-doża li tkun tlift u erġa’ segwi l-iskeda ta’ dożaġġ regolari.

M’għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il‑mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

**Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk tinnota xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin – tista’ tkun teħtieġ kura medika urġenti:**

* Reazzjoni allerġika severa (mhux komuni): Fittex għajnuna medika urġenti jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sinjali ta’ reazzjoni allerġika: ħorriqija; diffikultà biex tieħu n-nifs; nefħa fil-wiċċ, ix-xofftejn, l-ilsien, jew il-gerżuma.

Jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih. Peress li xi wħud minn dawn l-effetti sekondarji huma serji, staqsi lit-tabib sabiex jispjegalek is-sinjali ta’twissija tagħhom.

**Effetti sekondarji komuni** (jistgħu jaffettwaw persuna waħda minn kull għaxra):

* Raxx fil-ġilda: Għid lit-tabib minnufih jekk ikollok xi raxx fil-ġilda. Jista’ jkun meħtieġ li PROCYSBI jitwaqqaf temporanjament sakemm jitlaq ir-raxx. Jekk ir-raxx ikun sever, it-tabib tiegħek jista’ jwaqqaflek il-kura biċ-cysteamine.
* Funzjoni anormali tal-fwied fit-testijiet tad-demm. It-tabib tiegħek jimmonitorjak għal dan.

**Effetti sekondarji mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

* Ġrieħi fil-ġilda, ġrieħi fl-għadam, u problemi fil-ġogi: Il-kura b’dożi għoljin ta’ cysteamine tista’ tikkawża l-iżvilupp ta’ ġrieħi fil-ġilda. Dawn jinkludu marki ta’ tiġbid fil-ġilda, ħsara fl-għadam (bħal ksur), sfigurazzjoni tal-għadam, u problemi fil-ġogi. Eżamina l-ġilda tiegħek meta tkun qed tieħu din il-mediċina. Irrappurta kwalunkwe bidla li tara lit-tabib tiegħek. It-tabib jimmonitorjak għal dawn il-problemi.
* Għadd baxx taċ-ċelloli bojod tad-demm. It-tabib tiegħek jimmonitorjak għal dan.
* Sintomi tas-sistema nervuża ċentrali: Ċerti pazjenti li ħadu ċ-cysteamine żviluppaw aċċessjonijiet, depressjoni, u qabadhom ħafna ngħas. Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok dawn is-sintomi.
* Problemi tal-istonku u tal-intestini (gastro-intestinali): Il-pazjenti li jieħdu ċ-cysteamine żviluppaw ulċeri u fsada. Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk jaqbdek uġigħ fl-istonku, nawżja, rimettar, titlef l-aptit, jew tirremetti d-demm.
* Ipertensjoni intrakranjali beninna, imsejħa wkoll pseudotumor cerebri, ġiet irrappurtata bl-użu taċ-cysteamine. Din hija kondizzjoni fejn ikun hemm pressjoni għolja fil-fluwidu ta’ madwar il-moħħ. Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa xi wieħed minn dawn is-sintomi li ġejjin waqt li tkun qed tieħu PROCYSBI: uġigħ ta’ ras, ħoss qisu ta’ riħ f’widnejk, sturdament, nawżja, vista doppja, vista mċajpra, telf tal-vista, uġigħ wara l-għajnejn jew uġigħ meta ċċaqlaq għajnejk. It-tabib jagħmillek eżamijiet tal-għajnejn sabiex isib u jikkura din il-problema malajr. Dan jgħin biex jonqos ir-riskju li titlef id-dawl ta’ għajnejk.

L-effetti sekondarji l-oħrajn elenkati hawn taħt qegħdin jingħataw bi stima tal-frekwenza li fih jistgħu jseħħu bi PROCYSBI.

**Effetti sekondarji komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn għaxra):

* dijarea
* deni
* sensazzjoni ta’ rqad

**Effetti sekondarji komuni**:

* riħa tinten fil-ħalq u tal-ġisem
* ħruq ta’ stonku
* għeja

**Effetti sekondarji mhux komuni**:

* uġigħ fir-riġlejn
* skoljożi (devjazzjoni tal-kolonna vertebrali)
* għadam fraġli
* tibdil fil-kulur tax-xagħar
* aċċessjonijiet
* nervi
* alluċinazzjoni
* effett fuq il-kliewi li jintwera permezz ta’ nefħa fl-estremitajiet u żieda fil-piż

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla [f’Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen PROCYSBI**

Żomm din il‑mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit‑tfal.

Tużax din il‑mediċina wara d‑data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il‑tikketta tal-flixkun wara EXP. Id‑data ta’ meta tiskadi tirreferi għall‑aħħar ġurnata ta’ dak ix‑xahar.

Tużax din il-mediċina jekk is-siġill tal-fojl ikun miftuħ għal aktar minn 30 jum. Armi l-flixkun miftuħ u uża flixkun ġdid.

Aħżen fi friġġ (2°C-8°C). Tagħmlux fil-friża. Wara li tiftaħ, taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 25°C.

Żomm il-kontenitur magħluq sewwa sabiex tilqa’ mid-dawl u mill-umdità.

Tarmix mediċini mal‑ilma tad‑dranaġġ.Staqsi lill‑ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża.Dawn il‑miżuri jgħinu għall‑protezzjoni tal‑ambjent.

**6. Kontenut tal‑pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih PROCYSBI**

* Is-sustanza attiva hi ċ-cysteamine (bħala mercaptamine bitartrate). Kull kapsula iebsa gastro-reżistenti fiha 25 mg jew 75 mg ta’ cysteamine.
* Is-sustanzi l-oħra huma:
  + Fil-kapsuli: microcrystalline cellulose, methacrylic acid ***‑*** ethyl acrylate copolymer (1:1), hypromellose, talc, triethyl citrate, sodium lauryl sulfate.
  + Fil-qoxra tal-kapsula: gelatin, titanium dioxide (E171), indigo carmine (E132).
  + Fil-linka tal-istampar: shellac, povidone (K-17), titanium dioxide (E171).

**Kif jidher PROCYSBI u l‑kontenut tal‑pakkett**

* PROCYSBI 25 mg huwa ppreżentat bħala kapsuli ibsin ta’ lewn blu gastro-reżistenti. It-tapp blu ċar huwa stampat bil-logo PRO b’linka bajda u l-parti l-oħra ta’ lewn blu ċar hija stampata b’ “25 mg” b’linka bajda. Flixkun abjad tal-plastik fih 60 kapsula. L-għatu ma jistax jinfetaħ mit-tfal u għandu siġill tal-fojl. Kull flixkun fih żewġ ċilindri tal-plastik użati sabiex jipproteġu aktar mill-umdità u mill-arja
* PROCYSBI 75 mg huwa ppreżentat bħala kapsuli ibsin ta’ lewn blu gastro-reżistenti. It-tapp blu skur huwa stampat bil-logo PRO b’linka bajda u l-parti l-oħra ta’ lewn blu ċar hija stampata b’ “75 mg” b’linka bajda. Flixkun abjad tal-plastik fih 250 kapsula. L-għatu ma jistax jinfetaħ mit-tfal u għandu siġill tal-fojl. Kull flixkun fih tlett ċilindri tal-plastik użati sabiex jipproteġu aktar mill-umdità u mill-arja.
* Jekk jogħġbok żomm iċ-ċilindri f’kull flixkun meta tkun qed tuża l-flixkun. Dawn iċ-ċilindri jistgħu jintremew mal-flixkun wara l-użu.

**Detentur tal‑Awtorizzazzjoni għat‑Tqegħid fis‑Suq**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

L-Italja

**Manifattur**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

L-Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

|  |  |
| --- | --- |
| **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 |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar fi**

Informazzjoni dettaljata dwar din il‑mediċina tinsab fuq is‑sit elettroniku tal‑Aġenzija Ewropea għall‑Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.