

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PROCYSBI 25 mg enterosolventní tvrdé tobolky
PROCYSBI 75 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

PROCYSBI 25 mg enterosolventní tvrdá tobolka

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 25 mg merkaptaminu (ve formě merkaptamin-ditartarátu)

PROCYSBI 75 mg enterosolventní tvrdá tobolka

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 75 mg merkaptaminu (ve formě merkaptamin-ditartarátu)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka.

PROCYSBI 25 mg enterosolventní tvrdá tobolka

Světle modré tvrdé tobolky velikosti 3 (15,9 x 5,8 mm) s bílým potiskem „25 mg“ se světle modrým víčkem s bílým potiskem loga společnosti „PRO“.

PROCYSBI 75 mg enterosolventní tvrdá tobolka

Světle modré tvrdé tobolky velikosti 0 (21,7 x 7,6 mm) s bílým potiskem „75 mg“ s tmavě modrým víčkem s bílým potiskem loga společnosti „PRO“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek PROCYSBI je indikován k léčbě prokázané nefropatické cystinózy. Merkaptamin snižuje akumulaci cystinu v některých buňkách (např. v leukocytech, svalových a jaterních buňkách) u pacientů s nefropatickou cystinózou. Pokud je léčba zahájena včas, merkaptamin oddálí rozvoj selhání ledvin.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem PROCYSBI se má zahájit pod dohledem lékaře se zkušenostmi v léčbě cystinózy. Aby se dosáhlo maximálního přínosu léčby, musí být léčba merkaptaminem zahájena ihned po potvrzení diagnózy (tj. zvýšený obsah cystinu v leukocytech).

Dávkování

Koncentraci cystinu v leukocytech lze stanovit pomocí řady různých technik, jako jsou například specifické subpopulace leukocytů (např. test granulocytů) nebo směsnou leukocytární reakcí; každý z těchto testů má přitom odlišné cílové hodnoty. Při rozhodování o diagnóze a dávkování přípravku PROCYSBI u pacientů s cystinózou se mají zdravotníci pracovníci řídit léčebnými cíli specifickými

pro daný test poskytnutými jednotlivými laboratořemi, jež testy provádějí. Cílem léčby je například udržet obsah cystinu v leukocytech < 1 nmol hemicystinu/mg proteinu (měřeno pomocí směsné leukocytární reakce) 30 min po podání. U pacientů, kteří užívají stabilní dávku přípravku PROCYSBI a nemají snadný přístup k příslušnému zařízení pro měření obsahu cystinu v leukocytech, má být cílem léčby udržení koncentrace merkaptaminu v plazmě > 0,1 mg/l 30 minut po podání dávky. Načasování měření: Přípravek PROCYSBI se má podávat každých 12 hodin. Stanovení obsahu cystinu v leukocytech a/nebo merkaptaminu v plazmě se musí provést 12,5 hodiny po podání večerní dávky v předchozí den, tedy 30 minut po podání následující ranní dávky.

Převedení pacientů z tvrdých tobolek merkaptamin-ditartarátu s okamžitým uvolňováním

Pacienty s cystinózou, kteří užívají merkaptamin-ditartarát s okamžitým uvolňováním, lze převést na stejnou celkovou denní dávku přípravku PROCYSBI, jako byla jejich předchozí celková dávka merkaptamin-ditartarátu s okamžitým uvolňováním. Celková denní dávka má být rozdělena na dvě části a podávána každých 12 hodin. Maximální doporučená dávka merkaptaminu je 1,95 g/m²/den. Používání dávek vyšších než 1,95 g/m²/den se nedoporučuje (viz bod 4.4).

U pacientů, kteří se převádějí z merkaptamin-ditartarátu s okamžitým uvolňováním na přípravek PROCYSBI, je třeba změřit jejich hladinu cystinu za 2 týdny a poté každé 3 měsíce, aby se stanovila optimální dávka, jak je popsáno výše.

Nově diagnostikovaní dospělí pacienti

U nově diagnostikovaných dospělých pacientů se má začít podáváním 1/6 až 1/4 cílové udržovací dávky přípravku PROCYSBI. Cílová udržovací dávka je 1,3 g/m²/den ve dvou rozdělených dávkách podávaných každých 12 hodin (viz tabulka 1 níže). Dávka se má zvýšit, pokud je přiměřená snášenlivost a hladina cystinu v leukocytech zůstává >1 nmol hemicystinu/mg proteinu (měřeno pomocí směsné leukocytární reakce). Maximální doporučená dávka merkaptaminu je 1,95 g/m²/den. Používání dávek vyšších než 1,95 g/m²/den se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Cílové hodnoty uvedené v souhrnu údajů o přípravku byly získány pomocí směsné leukocytární reakce. Je třeba mít na paměti, že léčebné cíle deplece hladiny cystinu jsou specifické pro daný test a že různé testy mají specifické léčebné cíle. Z toho důvodu se mají zdravotničtí pracovníci řídit léčebnými cíli specifickými pro daný test poskytnutými jednotlivými laboratořemi, jež testy provádějí

Nově diagnostikovaná pediatrická populace

Cílové udržovací dávce 1,3 g/m²/den se lze přiblížit pomocí následující tabulky, která bere v úvahu plochu tělesného povrchu i tělesnou hmotnost.

Tabulka 1: Doporučená dávka

Hmotnost v kilogramech	Doporučená dávka v mg Každých 12 hodin*
0–5	200
5–10	300
11–15	400
16–20	500
21–25	600
26–30	700
31–40	800
41–50	900
> 50	1 000

*Pro dosažení cílové koncentrace cystinu v leukocytech může být nutné podání vyšší dávky.

Používání dávek vyšších než 1,95 g/m²/den se nedoporučuje.

Vynechání dávky

Pokud je vynechána dávka přípravku, měla být podána co nejdříve. Pokud do příští dávky zbývají čtyři hodiny nebo méně, nemá se chybějící dávka podávat a má se obnovit pravidelný dávkovací režim. Dávka se nemá zdvojnásobovat.

Zvláštní populace

Pacienti se špatnou snášenlivostí

Pro pacienty s horší snášenlivostí je léčba i nadále významným přínosem, pokud se jejich hladiny cystinu v leukocytech nacházejí pod hodnotou 2 nmol hemicystinu/mg proteinu (měřeno pomocí směsné leukocytární reakce). K dosažení této hladiny lze dávku merkaptaminu zvýšit až na maximum 1,95 g/m²/den. Dávka 1,95 g/m²/den merkaptamin-ditartarátu s okamžitým uvolňováním byla spojena se zvýšeným výskytem odstoupení od léčby v důsledku nesnášenlivosti a zvýšeného výskytu nežádoucích účinků. Je-li merkaptamin na počátku léčby špatně snášen kvůli příznakům v gastrointestinálním traktu nebo přechodným kožním vyrážkám, měla by se léčba dočasně zastavit a poté znovu zahájit s nižší dávkou, která se postupně zvyší na náležitou dávku (viz bod 4.4).

Dialyzovaní pacienti a pacienti po transplantaci

Zkušenosti ukazují, že příležitostně jsou některé formy merkaptaminu u dialyzovaných pacientů hůře snášeny (tzn., že vedou k více nežádoucím účinkům). U těchto pacientů se doporučuje bedlivější monitorování hladin cystinu v leukocytech.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Úprava dávky není obvykle nutná, hladiny cystinu v leukocytech však mají být monitorovány.

Pacienti s poruchou funkce jater

Úprava dávky není obvykle nutná, hladiny cystinu v leukocytech však mají být monitorovány.

Způsob podání

Perorální podání.

Tento léčivý přípravek lze aplikovat formou spolknutí celé tobolky, smícháním obsahu tobolky (kuličky s enterosolventním potahem) s pokrmem nebo podáním pomocí sondy. Tobolky (ani jejich obsah) se nemají drtit ani žvýkat.

Podávání s jídlem

Merkaptamin-ditartarát lze podávat s kyselou ovocnou šťávou nebo vodou.

Merkaptamin-ditartarát se nemá podávat s jídlem s vysokým obsahem tuku nebo proteinů nebo se zmraženými potravinami, jako je zmrzlina. Pacienti se mají snažit důsledně vyhýbat konzumaci jídla a mléčných výrobků alespoň 1 hodinu před podáním přípravku PROCYSBI a 1 hodinu poté. Pokud během tohoto období není možné dodržet lačnění, je přípustné požití během 1 hodiny před podáním a po podání přípravku PROCYSBI pouze malé množství (~ 100 gramů) jídla (nejlépe sacharidy). Je důležité podávat přípravek PROCYSBI ve vztahu k příjmu potravy po celou dobu konzistentním a reprodukovatelným způsobem (viz bod 5.2).

U pediatrických pacientů s rizikem vdechnutí, kteří jsou ve věku 6 let nebo mladší, je vhodné tvrdé tobolky otevřít a jejich obsah rozmíchat s jídlem nebo pitím podle níže pokynů uvedených v bodě 6.6.

Návod pro zacházení s přípravkem před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, jakoukoli formu merkaptaminu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na penicilamin.
- Kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Používání dávek vyšších než 1,95 g/m²/den se nedoporučuje (viz bod 4.2).

Nebylo prokázáno, že perorální merkaptamin zabrání ukládání krystalů cystinu v oku. Pokud se za tímto účelem používá oční roztok merkaptaminu, má se proto v jeho používání pokračovat.

Je-li zjištěno nebo plánováno těhotenství, musí se léčba opět pečlivě zvážit a pacientka musí být poučena o možných teratogenních rizicích merkaptaminu (viz bod 4.6).

Intaktní tobolky přípravku PROCYSBI se vzhledem k riziku vdechnutí nemají podávat dětem mladším přibližně 6 let (viz bod 4.2).

Dermatologické

U pacientů léčených vysokými dávkami merkaptamin-ditartarátu s okamžitým uvolňováním nebo jiných solí merkaptaminu byly hlášeny závažné kožní léze, které reagovaly na snížení dávky merkaptaminu. Lékaři mají rutinně monitorovat stav kůže a kostí pacientů užívajících merkaptamin.

Objeví-li se abnormality kůže nebo kostí, má se dávka merkaptaminu snížit nebo se má jeho podávání přerušit. Léčbu lze za bedlivého dohledu znovu zahájit nižší dávkou a poté dávku pomalu titrovat na příslušnou léčebnou dávku (viz bod 4.2). Pokud se u pacienta rozvine závažná kožní vyrážka, např. erythema multiforme bullosum nebo toxická epidermální nekrolýza, nesmí být merkaptamin znovu podáván (viz bod 4.8).

Gastrointestinální

U pacientů užívajících merkaptamin-ditartarát s okamžitým uvolňováním byla hlášena gastrointestinální ulcerace a krvácení. Lékaři mají sledovat možné známky ulcerace a krvácení a mají informovat pacienty nebo jejich opatrovníky o známkách a příznacích závažné gastrointestinální toxicity a krocích, které je třeba provést, pokud se objeví.

S užíváním merkaptaminu byly spojeny gastrointestinální příznaky zahrnující nauzeu, zvracení, anorexii a bolest břicha.

U pacientů s cystickou fibrózou užívajících vysoké dávky pankreatických enzymů ve formě tablet s enterosolventním potahem z kopolymeru kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu (1:1), jedné z pomocných látek přípravku PROCYSBI, byly poprvé popsány striktury v ileocekální oblasti a tlustém střevu (fibrotizující kolonopatie). Jako preventivní opatření se mají lékařsky vyšetřit neobvyklé abdominální symptomy nebo změny abdominálních příznaků, aby se vyloučila možnost fibrotizující kolonopatie.

Centrální nervový systém (CNS)

S užíváním merkaptaminu byly spojeny příznaky postihující CNS, jako jsou epileptické záchvaty, letargie, somnolence, deprese a encefalopatie. Pokud se u pacienta rozvinou příznaky postihující CNS, má být pečlivě vyšetřen a podle potřeby se má upravit dávka. Pacienti nemají provádět potenciálně nebezpečné činnosti, dokud nebudou známy účinky merkaptaminu na duševní výkon (viz bod 4.7).

Leukopenie a abnormální funkce jater

Merkaptamin byl příležitostně spojován s reverzibilní leukopenií a abnormální funkcí jater. Proto se má sledovat krevní obraz a funkce jater.

Benigní intrakraniální hypertenze

Byla hlášena benigní intrakraniální hypertenze (neboli pseudotumor cerebri (PTC)) a/nebo edém papily spojené s léčbou merkaptamin-ditartarátem, které ustoupily při přidání diuretické léčby (zkušenosti po uvedení přípravku na trh u merkaptamin-ditartarátu s okamžitým uvolňováním). Lékaři mají pacienty poučit, aby hlásili jakékoli z následujících příznaků: bolest hlavy, tinitus, závratě, nauzea, diplopie, rozmazané vidění, ztráta zraku, bolest za okem nebo bolest při pohybu oka. Aby byl

tento stav identifikován včas, je třeba provádět pravidelné oční vyšetření, a pokud se objeví, je nutné včas zahájit léčbu, aby se zabránilo ztrátě zraku.

Přípravek PROCYSBI obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nelze vyloučit, že merkaptamin je klinicky významným induktorem enzymů CYP, inhibítozem P-gp a BCRP na úrovni střev a inhibítozem transportérů jaterního vychytávání (OATP1B1, OATP1B3 a OCT1).

Souběžné podávání se substitucí elektrolyty a minerály

Merkaptamin lze podávat spolu se substitucí elektrolyty (kromě bikarbonátu) a minerály, která je potřebná pro léčbu Fanconiho syndromu, i s vitamínem D a hormony štítné žlázy. Bikarbonát se má podávat alespoň jednu hodinu před nebo jednu hodinu po přípravku PROCYSBI, aby se zabránilo možnému dřívějšímu uvolnění merkaptaminu.

U některých pacientů byl používán souběžně indometacin a merkaptamin. U pacientů po transplantaci ledvin byla spolu s merkaptaminem používána i antirejckní léčba.

Souběžné podávání inhibítozem protonové pumpy omeprazolu a přípravku PROCYSBI *in vivo* neukázalo žádný vliv na expozici merkaptamin-ditartarátu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají být informovány o riziku teratogenity a má se jim doporučit používat během léčby adekvátní antikoncepční metody. Před zahájením léčby se má potvrdit negativní výsledek těhotenského testu.

Těhotenství

Údaje o podávání merkaptaminu těhotným ženám nejsou dostatečné. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, včetně teratogeneze (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Vliv neléčené cystinózy na těhotenství rovněž není znám. Merkaptamin se proto nemá v těhotenství používat, zejména v prvním trimestru, pokud to není nezbytně nutné (viz bod 4.4).

Pokud je zjištěno nebo plánováno těhotenství, musí se léčba opět pečlivě zvážít.

Kojení

Není známo, zda se merkaptamin vylučuje do lidského mateřského mléka. Avšak vzhledem k výsledkům studií na zvířatech u laktujících samic a jejich novorozenců (viz bod 5.3) je u žen užívajících přípravek PROCYSBI kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Ve studiích na zvířatech byly pozorovány účinky na fertilitu (viz bod 5.3). U pacientů s cystinózou byla hlášena azoospermie.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Merkaptamin má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Merkaptamin může způsobovat ospalost. Při zahájení léčby se pacienti mají vyvarovat potenciálně nebezpečných činností, dokud nebudou známy účinky léčivého přípravku na každého jednotlivce.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

U lékové formy merkaptamin-ditartarátu s okamžitým uvolňováním lze očekávat nežádoucí účinky u přibližně 35 % pacientů. Ty se týkají zejména gastrointestinálního traktu a centrálního nervového systému. Pokud k nim dojde při zahájení léčby merkaptaminem, může být pro zlepšení snášenlivosti vhodné léčbu dočasně přerušit a poté lék postupně opět nasadit.

Nejčastějšími nežádoucími účinky v klinických studiích u zdravých dobrovolníků byly velmi časté gastrointestinální příznaky (16 %). Vyskytovaly se především jako jednotlivé epizody, které byly co do závažnosti lehké či středně těžké. Co se týče gastrointestinálních poruch (průjem a bolest břicha), profil nežádoucích účinků u zdravých subjektů byl podobný profilu nežádoucích účinků u pacientů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků je definována pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti:

Tabulka 2: Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence: nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	<i>Méně časté:</i> leukopenie
Poruchy imunitního systému	<i>Méně časté:</i> anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	<i>Velmi časté:</i> anorexie
Psychiatrické poruchy	<i>Méně časté:</i> nervozita, halucinace
Poruchy nervového systému	<i>Časté:</i> bolest hlavy, encefalopatie
	<i>Méně časté:</i> somnolence, konvulze
Gastrointestinální poruchy	<i>Velmi časté:</i> zvracení, nauzea, průjem
	<i>Časté:</i> bolesti břicha, zápach dechu, dyspepsie, gastroenteritida
	<i>Méně časté:</i> gastrointestinální vředy
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<i>Časté:</i> abnormální pach kůže, vyrážka
	<i>Méně časté:</i> změny zbarvení vlasů, kožní strie, fragilita kůže (moluskuloidní pseudotumor na loktech)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<i>Méně časté:</i> hyperextenze kloubů, bolest dolních končetin, genu valgum, osteopenie, kompresivní fraktura, skolióza
Poruchy ledvin a močových cest	<i>Méně časté:</i> nefrotický syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Velmi časté:</i> letargie, pyrexie
	<i>Časté:</i> astenie
Vyšetření	<i>Časté:</i> abnormální hodnoty funkčních jaterních testů

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zkušenosti z klinických studií s přípravkem PROCYSBI

V klinických studiích srovnávajících přípravek PROCYSBI s merkaptamin-ditartarát s okamžitým uvolňováním se u jedné třetiny pacientů projevily velmi časté gastrointestinální poruchy (nauzea, zvracení, bolest břicha). Rovněž byly pozorovány časté poruchy nervového systému (bolesti hlavy, somnolence a letargie) a časté celkové poruchy (astenie).

Zkušenosti po uvedení na trh u merkaptamin-ditartarátu s okamžitým uvolňováním

Při užívání merkaptamin-ditartarátu s okamžitým uvolňováním byly hlášeny benigní intrakraniální hypertenze (neboli pseudotumor cerebri (PTC)) s edémem papily, kožní léze, moluskoidní pseudotumory, kožní strie, fragilita kůže, hyperextenze kloubů, bolest dolních končetin, genua valga, osteopenie, kompresivní fraktura a skolióza (viz bod 4.4).

Byly hlášeny dva případy nefrotického syndromu v období do 6 měsíců po zahájení léčby s rychlým uzdravením po přerušení léčby. Histologické vyšetření prokázalo membranózní glomerulonefritidu renálního alotransplantátu v jednom případě a hypersenzitivní intersticiální nefritidu ve druhém případě.

U dětí chronicky léčených vysokými dávkami různých merkaptaminových přípravků (merkaptamin-hydrochlorid nebo merkaptamin nebo merkaptamin-ditartarát), většinou přesahujícími maximální dávku 1,95 g/m²/den, bylo popsáno několik případů podobných Ehlersovu-Danlosovu syndromu na loktech. V některých případech se tyto kožní léze vyskytovaly spolu s kožními striemi a kostními lézemi, které byly poprvé zjištěny při RTG vyšetření. U kostních poruch se jednalo o genua valga, bolest dolních končetin, hyperextenzi kloubů, osteopenii, kompresivní fraktury a skoliózu. V několika případech, kdy bylo provedeno histopatologické vyšetření kůže, naznačily výsledky angioendoteliomatózu. Jeden pacient poté zemřel na akutní cerebrální ischemii se zřetelnou vaskulopatií. U některých pacientů došlo po snížení dávky merkaptaminu s okamžitým uvolňováním k ústupu kožních lézí na loktech (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Předávkování merkaptaminem může způsobit progresivní letargii.

Pokud dojde k předávkování, musí být náležitě podporován respirační a kardiovaskulární systém. Není známo žádné specifické antidotum. Není známo, zda se merkaptamin odstraní hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, aminokyseliny a jejich deriváty, ATC kód: A16AA04.

Merkaptamin je nejjednodušší stabilní aminothioliol a produkt rozkladu aminokyseliny cysteinu. Merkaptamin se v lysozomech účastní reakce vzájemné přeměny mezi thiolem a disulfidem, která přeměňuje cystin na cystein a smíšený disulfid cystein-merkaptamin, přičemž obě tyto látky mohou opustit lysozom u pacientů s cystinózou.

Normální jedinci a heterozygoti pro cystinózu mají hladiny cystinu v leukocytech < 0,2 a obvykle nižší než 1 nmol hemicystinu/mg proteinu (měřeno pomocí směsné leukocytární reakce). Jedinci s cystinózou mají hladinu cystinu v bílých krvinkách zvýšenou nad 2 nmol hemicystinu/mg proteinu.

U těchto pacientů je obsah cystinu v leukocytech monitorován, aby se stanovila dostatečná dávka, přičemž se jeho hladina měří 30 minut po podání dávky při léčbě přípravkem PROCYSBI.

V pivotalní randomizované zkřížené studii FK a FD fáze 3 (jednalo se také o vůbec první randomizovanou studii s merkaptamin-ditartarát s okamžitým uvolňováním) bylo prokázáno, že v ustáleném stavu se u pacientů užívajících přípravek PROCYSBI každých 12 hodin (Q12H) udržela srovnatelná deplece hladiny cystinu v leukocytech jako při podávání merkaptamin-ditartarátu s okamžitým uvolňováním každých 6 hodin (Q6H). Bylo randomizováno 43 pacientů: 27 dětí (ve věku 6 až 12 let), 15 dospívajících (ve věku 12 až 21 let) a 1 dospělý s cystinózou a s nativní funkcí ledvin vyjádřenou jako odhad rychlosti glomerulární filtrace (GFR) (korigované na plochu tělesného povrchu) > 30 ml/minutu/1,73 m². Z těchto 43 pacientů 2 sourozenci ze studie odstoupili na konci prvního období překřížení kvůli dříve plánované operaci 1 z nich. Čtyřicet jedna (41) pacientů protokol dokončilo. Dva (2) pacienti byli vyloučeni z analýzy dle protokolu, protože se jejich hladina cystinu v leukocytech zvýšila nad 2 nmol hemicystinu/mg proteinu během období léčby merkaptaminem s okamžitým uvolňováním. Třicet devět (39) pacientů bylo zahrnuto do závěrečné analýzy účinnosti dle protokolu.

Tabulka 3: Srovnání hladiny cystinu v leukocytech po podání merkaptamin-ditartarátu s okamžitým uvolňováním a přípravku PROCYSBI

Populace dle protokolu (n=39)		
	Merkaptamin-ditartarát s okamžitým uvolňováním	PROCYSBI
Hladina cystinu v leukocytech (průměrná hodnota získaná metodou nejmenších čtverců (LS) ± směrodatná odchylka (SE)) v nmol hemicystinu/mg proteinu*	0,44 ± 0,05	0,51 ± 0,05
Léčebný účinek (průměrná hodnota LS ± SE; 95% CI; hodnota p)	0,08 ± 0,03; 0,01 až 0,15; <0,0001	
Populace všech hodnotitelných pacientů (ITT) (n=41)		
	Merkaptamin-ditartarát s okamžitým uvolňováním	PROCYSBI
Hladina cystinu v leukocytech (průměrná hodnota LS ± SE) v nmol hemicystinu/mg proteinu*	0,74 ± 0,14	0,53 ± 0,14
Léčebný účinek (průměrná hodnota LS ± SE; 95% CI; hodnota p)	-0,21 ± 0,14; -0,48 až 0,06; <0,001	

*Měřeno pomocí směsné lymfocytární reakce

Čtyřicet ze čtyřiceti jedna (40/41) pacientů, kteří dokončili pivotalní studii fáze 3, bylo zařazeno do prospektivní studie s přípravkem PROCYSBI, která zůstala otevřená tak dlouho, dokud jim nemohl být přípravek PROCYSBI předepsán jejich ošetřujícím lékařem. V této studii byla hladina cystinu v leukocytech, měřená pomocí směsné leukocytární reakce, vždy v průměru pod optimální kontrolou a dosahovala < 1 nmol hemicystinu/mg proteinu. Odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) se u studované populace v průběhu času nezměnila.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Relativní biologická dostupnost je přibližně 125 % v porovnání s merkaptaminem s okamžitým uvolňováním.

Příjem potravy snižuje absorpci přípravku PROCYSBI 30 minut před podáním dávky (přibližně 35% pokles expozice) a 30 minut po podání dávky (přibližně 16% pokles expozice při podání intaktních tobolek a 45% pokles při podání otevřených tobolek). Příjem potravy dvě hodiny po podání absorpci přípravku PROCYSBI neovlivnil.

Distribuce

Vazba merkaptaminu na plazmatické bílkoviny *in vitro*, především na albumin, je přibližně 54 % a je nezávislá na plazmatické koncentraci léku v jeho terapeutickém rozmezí.

Biotransformace

U čtyř pacientů bylo prokázáno, že vylučování nezměněného merkaptaminu do moči kolísá mezi 0,3 % a 1,7 % celkové denní dávky; většina merkaptaminu se vylučuje ve formě sulfátu.

Údaje získané *in vitro* naznačují, že je merkaptamin-ditartarát pravděpodobně metabolizován několika enzymy CYP, zahrnujícími CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP2E1. CYP2A6 a CYP3A4 se v experimentálních podmínkách neúčastnily metabolismu merkaptamin-ditartarátu.

Eliminace

Terminální poločas merkaptamin-ditartarátu je přibližně 4 hodiny.

Merkaptamin-ditartarát není inhibitorem CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4 *in vitro*.

In vitro: Merkaptamin-ditartarát je substrátem P-gp a OCT2, avšak není substrátem BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 a OCT1. Merkaptamin-ditartarát není inhibitorem OAT1, OAT3 a OCT2.

Zvláštní populace

Farmakokinetika merkaptamin-ditartarátu nebyla studována u zvláštních populací.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V publikovaných studiích genotoxicity s merkaptaminem byla popsána indukce chromozomálních aberací v kulturách eukaryotických buněčných linií. Specifické studie s merkaptaminem neprokázaly žádné mutagenní účinky v Amesově testu ani klastogenní účinek v myším mikronukleárním testu. Byla provedena studie reverzních mutací na bakteriích („Amesův test“) s merkaptamin-ditartarátem používaným v přípravku PROCYSBI a merkaptamin-ditartarát neprokázal v tomto testu žádné mutagenní účinky.

Reprodukční studie prokázaly embryofetotoxické účinky (resorpce a postimplantační ztráty) u potkanů při dávce 100 mg/kg/den a u králíků, kterým byl podáván merkaptamin v dávce 50 mg/kg/den. Teratogenní účinky byly popsány u potkanů, kterým byl podáván merkaptamin v období organogeneze v dávce 100 mg/kg/den.

Tato dávka je ekvivalentní dávce 0,6 g/m²/den u potkana, což je nepatrně méně než doporučená klinická udržovací dávka merkaptaminu, tj. 1,3 g/m²/den. Pokles fertility byl pozorován u potkanů při

dávce 375 mg/kg/den, což je dávka, při které došlo ke zpomalení přírůstku tělesné hmotnosti. Při této dávce byl rovněž snížen přírůstek tělesné hmotnosti a přežívání potomků v době laktace. Vysoké dávky merkaptaminu zhoršují schopnost laktujících matek krmit svá mláďata. Jednorázové dávky přípravku inhibují u zvířat sekreci prolaktinu.

Podávání merkaptaminu novorozeným potkanům indukovalo katarakty.

Vysoké dávky merkaptaminu, ať už podávané perorálně nebo parenterálně, vyvolaly duodenální vředy u potkanů a myši, avšak nikoliv u opic. Experimentální podávání přípravku vede u některých zvířecích druhů k depleci somatostatinu. Důsledek tohoto jevu pro klinické používání přípravku není znám.

Nebyly provedeny žádné studie kancerogenity s enterosolventními tvrdými tobolkami merkaptamin-ditartarátu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

mikrokrystalická celulóza
kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu 1 : 1
hypromelóza
mastek
triethyl-citrát
natrium-lauryl-sulfát

Tobolka

želatina
oxid titaničitý (E 171)
indigokarmín (E 132)

Potiskový inkoust

šelak
povidon K 17
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky
Doba použitelnosti po otevření: 30 dní.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.
Po otevření uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PROCYSBI 25 mg enterosolventní tvrdá tobolka

50ml bílá lahvička z HDPE obsahující 60 enterosolventních tvrdých tobolek s jedním vysoušecím válečkem 2 v 1 a jedním válečkem absorbujícím kyslík, s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem.

Lahvička obsahuje dva plastové válečky pro další ochranu před vlhkem a vzduchem.

Nechte tyto dva válečky v lahvičce během jejího používání. Po použití lze tyto válečky zlikvidovat společně s lahvičkou.

PROCYSBI 75 mg enterosolventní tvrdá tobolka

400ml bílá lahvička z HDPE obsahující 250 enterosolventních tvrdých tobolek s vysoušecím válečkem 2 v 1 a dvěma válečky absorbujícími kyslík, s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem.

Lahvička obsahuje tři plastové válečky pro další ochranu před vlhkem a vzduchem.

Nechte tyto tři válečky v lahvičce během jejího používání. Po použití lze tyto válečky zlikvidovat společně s lahvičkou.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Zacházení s přípravkem

Smíchání s jídlem

Tobolky pro ranní nebo večerní dávku se otevřou a jejich obsah se vysype na přibližně 100 gramů jablečného pyré nebo ovocné marmelády. Obsah se jemně zamíchá do měkkého jídla, čímž vznikne směs granulí merkaptaminu a jídla. Má se sníst celé množství této směsi. Lze jej zapít 250 ml přípustné kyselé tekutiny – ovocnou šťávou (např. pomerančovou šťávou nebo jakoukoli kyselou ovocnou šťávou) nebo vodou. Směs je nutné sníst do 2 hodin od přípravy a od doby přípravy do doby podání je možné ji uchovávat v chladničce.

Podávání sondami

Tobolky pro ranní nebo večerní dávku se otevřou a jejich obsah se vysype na přibližně 100 gramů jablečného pyré nebo ovocné marmelády. Obsah se jemně zamíchá do měkkého jídla, čímž vznikne směs granulí merkaptaminu a měkkého jídla. Směs se poté podá pomocí gastrostomické sondy, nazogastrické sondy nebo gastrostomické či jejunostomické sondy pomocí stříkačky s katérovým zakončením.

Před podáním přípravku PROCYSBI: Uvolněte knoflík G-sondy a připojte vyživovací sondu.

Propláchněte knoflík 5 ml vody, aby se vyčistil. Natáhněte směs do stříkačky. Pro použití s vyživovací sondou pro přímé nebo bolusové podání je doporučen maximální objem 60 ml směsi ve stříkačce s katérovým zakončením. Zasuňte stříkačku obsahující směs přípravku PROCYSBI/jablečného pyré/ovocné marmelády do otvoru ve vyživovací sondě a úplně ji směsí naplňte; mírný tlak na stříkačku a udržování vyživovací sondy ve vodorovné poloze při podávání může zabránit problémům s ucpáním. Aby se těmto problémům předešlo, doporučuje se použít viskózní pokrmy, jako je jablečné pyré nebo ovocná marmeláda, a to rychlostí přibližně 10 ml každých 10 sekund, dokud není stříkačka zcela prázdná. Opakujte výše uvedený krok, dokud není podána celá směs. Po podání přípravku PROCYSBI natáhněte do jiné stříkačky 10 ml ovocné šťávy nebo vody a propláchněte G-sondu tak, aby na její stěně neulpěly žádné zbytky směsi jablečného pyré/ovocné marmelády a granulí. Směs musí být podána do 2 hodin od přípravy a od doby přípravy do doby podání je nutné ji uchovávat v chladničce. Žádnou směs neuchovávejte.

Smíchání s pomerančovou šťávou, s jakoukoli kyselou ovocnou šťávou či s vodou

Tobolky pro ranní nebo večerní dávku se otevřou a jejich obsah se vsype do 100 až 150 ml kyselé ovocné šťávy nebo vody. Níže jsou uvedeny možnosti podání dávky:

- Možnost 1 – stříkačka: Jemně promíchejte po dobu 5 minut a potom směs granulí merkaptaminu a kyselou ovocnou šťávou nebo vody natáhněte do dávkovací stříkačky.

- Možnost 2 – hrnek: Jemně promíchejte po dobu 5 minut v hrnku nebo jemně protřepávejte po dobu 5 minut v uzavřeném hrníčku (např. v hrníčku s pítkem). Vypijte směs granulí merkaptaminu a kyselého ovocné šťávy nebo vody.

Směs je nutné podat (vypít) do 30 minut od přípravy a od doby přípravy do doby podání se může uchovávat v chladničce.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 9. 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 26. 7. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PROCYSBI 75 mg enterosolventní granule
PROCYSBI 300 mg enterosolventní granule

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

PROCYSBI 75 mg enterosolventní granule

Jeden sáček obsahuje 75 mg merkaptaminu (ve formě merkaptamin-ditartarátu)

PROCYSBI 300 mg enterosolventní granule

Jeden sáček obsahuje 300 mg merkaptaminu (ve formě merkaptamin-ditartarátu)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní granule.

Bílé až téměř bílé granule.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek PROCYSBI je indikován k léčbě prokázané nefropatické cystinózy. Merkaptamin snižuje akumulaci cystinu v některých buňkách (např. v leukocytech, svalových a jaterních buňkách) u pacientů s nefropatickou cystinózou. Pokud je léčba zahájena včas, merkaptamin oddálí rozvoj selhání ledvin.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem PROCYSBI se má zahájit pod dohledem lékaře se zkušenostmi v léčbě cystinózy. Aby se dosáhlo maximálního přínosu léčby, musí být léčba merkaptaminem zahájena ihned po potvrzení diagnózy (tj. zvýšený obsah cystinu v leukocytech).

Dávkování

Koncentraci cystinu v leukocytech lze stanovit pomocí řady různých technik, jako jsou například specifické subpopulace leukocytů (např. test granulocytů) nebo směsnou leukocytární reakcí; každý z těchto testů má přitom odlišné cílové hodnoty. Při rozhodování o diagnóze a dávkování přípravku PROCYSBI u pacientů s cystinózou se mají zdravotničtí pracovníci řídit léčebnými cíli specifickými pro daný test poskytnutými jednotlivými laboratořemi, jež testy provádějí. Cílem léčby je například udržet obsah cystinu v leukocytech < 1 nmol hemicystinu/mg proteinu (měřeno pomocí směsné leukocytární reakce) 30 min po podání. U pacientů, kteří užívají stabilní dávku přípravku PROCYSBI a nemají snadný přístup k příslušnému zařízení pro měření obsahu cystinu v leukocytech, má být cílem léčby udržení koncentrace merkaptaminu v plazmě $> 0,1$ mg/l 30 minut po podání dávky. Načasování měření: Přípravek PROCYSBI se má podávat každých 12 hodin. Stanovení obsahu cystinu v leukocytech a/nebo merkaptaminu v plazmě se musí provést 12,5 hodiny po podání večerní dávky v předchozí den, tedy 30 minut po podání následující ranní dávky.

Převedení pacientů z tvrdých tobolek merkaptamin-ditartarátu s okamžitým uvolňováním

Pacienty s cystinózou, kteří užívají merkaptamin-ditartarát s okamžitým uvolňováním, lze převést na stejnou celkovou denní dávku přípravku PROCYSBI, jako byla jejich předchozí celková dávka merkaptamin-ditartarátu s okamžitým uvolňováním. Celková denní dávka má být rozdělena na dvě části a podávána každých 12 hodin. Maximální doporučená dávka merkaptaminu je 1,95 g/m²/den. Používání dávek vyšších než 1,95 g/m²/den se nedoporučuje (viz bod 4.4).

U pacientů, kteří se převádějí z merkaptamin-ditartarátu s okamžitým uvolňováním na přípravek PROCYSBI, je třeba změřit jejich hladinu cystinu za 2 týdny a poté každé 3 měsíce, aby se stanovila optimální dávka, jak je popsáno výše.

Nově diagnostikovaní dospělí pacienti

U nově diagnostikovaných dospělých pacientů se má začít podáváním 1/6 až 1/4 cílové udržovací dávky přípravku PROCYSBI. Cílová udržovací dávka je 1,3 g/m²/den ve dvou rozdělených dávkách podávaných každých 12 hodin (viz tabulka 1 níže). Dávka se má zvýšit, pokud je přiměřená snášenlivost a hladina cystinu v leukocytech zůstává >1 nmol hemicystinu/mg proteinu (měřeno pomocí směsné leukocytární reakce). Maximální doporučená dávka merkaptaminu je 1,95 g/m²/den. Používání dávek vyšších než 1,95 g/m²/den se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Cílové hodnoty uvedené v souhrnu údajů o přípravku byly získány pomocí směsné leukocytární reakce. Je třeba mít na paměti, že léčebné cíle deplece hladiny cystinu jsou specifické pro daný test a že různé testy mají specifické léčebné cíle. Z toho důvodu se mají zdravotničtí pracovníci řídit léčebnými cíli specifickými pro daný test poskytnutými jednotlivými laboratořemi, jež testy provádějí

Nově diagnostikovaná pediatrická populace

Cílové udržovací dávce 1,3 g/m²/den se lze přiblížit pomocí následující tabulky, která bere v úvahu plochu tělesného povrchu i tělesnou hmotnost.

Tabulka 1: Doporučená dávka

Hmotnost v kilogramech	Doporučená dávka v mg Každých 12 hodin*
0–5	200
5–10	300
11–15	400
16–20	500
21–25	600
26–30	700
31–40	800
41–50	900
> 50	1 000

*Pro dosažení cílové koncentrace cystinu v leukocytech může být nutné podání vyšší dávky.

Používání dávek vyšších než 1,95 g/m²/den se nedoporučuje.

Aby se dosáhlo cílové udržovací dávky, je možné zvážit použití přípravku PROCYSBI 25 mg enterosolventní tvrdé tobolky.

Vynechání dávky

Pokud je vynechána dávka přípravku, má být podána co nejdříve. Pokud do příští dávky zbývají čtyři hodiny nebo méně, nemá se chybějící dávka podávat a má se obnovit pravidelný dávkovací režim. Dávka se nemá zdvojnásobovat.

Zvláštní populace

Pacienti se špatnou snášenlivostí

Pro pacienty s horší snášenlivostí je léčba i nadále významným přínosem, pokud se jejich hladina cystinu v leukocytech nacházejí pod hodnotou 2 nmol hemicystinu/mg proteinu (měřeno pomocí

směsné leukocytární reakce). K dosažení této hladiny lze dávku merkaptaminu zvýšit až na maximum 1,95 g/m²/den. Dávka 1,95 g/m²/den merkaptamin-ditartarátu s okamžitým uvolňováním byla spojena se zvýšeným výskytem odstoupení od léčby v důsledku nesnášenlivosti a zvýšeného výskytu nežádoucích účinků. Je-li merkaptamin na počátku léčby špatně snášen kvůli příznakům v gastrointestinálním traktu nebo přechodným kožním vyrážkám, má se léčba dočasně zastavit a poté znovu zahájit nižší dávkou, která se postupně zvýší na náležitou dávku (viz bod 4.4).

Dialyzovaní pacienti a pacienti po transplantaci

Zkušenosti ukazují, že příležitostně jsou některé formy merkaptaminu u dialyzovaných pacientů hůře snášeny (tzn., že vedou k více nežádoucím účinkům). U těchto pacientů se doporučuje bedlivější monitorování hladin cystinu v leukocytech.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Úprava dávků není obvykle nutná, hladiny cystinu v leukocytech však mají být monitorovány.

Pacienti s poruchou funkce jater

Úprava dávků není obvykle nutná, hladiny cystinu v leukocytech však mají být monitorovány.

Způsob podání

Perorální podání.

Tento léčivý přípravek lze aplikovat po otevření sáčku a smíchání jeho obsahu (kuličky s enterosolventním potahem) s pokrmem či nápojem nebo podáním pomocí sondy. Granule se nemají drtit ani žvýkat, neboť to poškozuje enterosolventní potah.

Podávání s jídlem

Merkaptamin-ditartarát lze podávat s kyselou ovocnou šťávou nebo vodou. Merkaptamin-ditartarát se nemá podávat s jídlem s vysokým obsahem tuku nebo proteinů nebo se zmraženými potravinami, jako je zmrzlina. Pacienti se mají snažit důsledně vyhýbat konzumaci jídla a mléčných výrobků alespoň 1 hodinu před podáním přípravku PROCYSBI a 1 hodinu poté. Pokud během tohoto období není možné dodržet lačnění, je přípustné požit během 1 hodiny před podáním a po podání přípravku PROCYSBI pouze malé množství (~ 100 gramů) jídla (nejlépe sacharidy). Je důležité podávat přípravek PROCYSBI ve vztahu k příjmu potravy po celou dobu konzistentním a reprodukovatelným způsobem (viz bod 5.2).

Návod pro zacházení s přípravkem před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, jakoukoli formu merkaptaminu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na penicilamin.
- Kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Používání dávek vyšších než 1,95 g/m²/den se nedoporučuje (viz bod 4.2).

Nebylo prokázáno, že perorální merkaptamin zabrání ukládání krystalů cystinu v oku. Pokud se za tímto účelem používá oční roztok merkaptaminu, má se proto v jeho používání pokračovat.

Je-li zjištěno nebo plánováno těhotenství, musí se léčba opět pečlivě zvážit a pacientka musí být poučena o možných teratogenních rizicích merkaptaminu (viz bod 4.6).

Dermatologické

U pacientů léčených vysokými dávkami merkaptamin-ditartarátu s okamžitým uvolňováním nebo jiných solí merkaptaminu byly hlášeny závažné kožní léze, které reagovaly na snížení dávky merkaptaminu. Lékaři mají rutinně monitorovat stav kůže a kostí pacientů užívajících merkaptamin.

Objeví-li se abnormality kůže nebo kostí, má se dávka merkaptaminu snížit nebo se má jeho podávání přerušit. Léčbu lze za bedlivého dohledu znovu zahájit nižší dávkou a poté dávku pomalu titrovat na příslušnou léčebnou dávku (viz bod 4.2). Pokud se u pacienta rozvine závažná kožní vyrážka, např. erythema multiforme bullosum nebo toxická epidermální nekrolýza, nesmí být merkaptamin znovu podáván (viz bod 4.8).

Gastrointestinální

U pacientů užívajících merkaptamin-ditartarát s okamžitým uvolňováním byla hlášena gastrointestinální ulcerace a krvácení. Lékaři mají sledovat možné známky ulcerace a krvácení a mají informovat pacienty nebo jejich opatrovníky o znamkách a příznacích závažné gastrointestinální toxicity a krocích, které je třeba provést, pokud se objeví.

S užíváním merkaptaminu byly spojeny gastrointestinální příznaky zahrnující nauzeu, zvracení, anorexii a bolest břicha.

U pacientů s cystickou fibrózou užívajících vysoké dávky pankreatických enzymů ve formě tablet s enterosolventním potahem z kopolymeru kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu (1:1), jedné z pomocných látek přípravku PROCYSBI, byly poprvé popsány striktury v ileocekální oblasti a tlustém střevu (fibrotizující kolonopatie). Jako preventivní opatření se mají lékařsky vyšetřit neobvyklé abdominální symptomy nebo změny abdominálních příznaků, aby se vyloučila možnost fibrotizující kolonopatie.

Centrální nervový systém (CNS)

S užíváním merkaptaminu byly spojeny příznaky postihující CNS, jako jsou epileptické záchvaty, letargie, somnolence, deprese a encefalopatie. Pokud se u pacienta rozvinou příznaky postihující CNS, má být pečlivě vyšetřen a podle potřeby se má upravit dávka. Pacienti nemají provádět potenciálně nebezpečné činnosti, dokud nebudou známy účinky merkaptaminu na duševní výkon (viz bod 4.7).

Leukopenie a abnormální funkce jater

Merkaptamin byl příležitostně spojován s reverzibilní leukopenií a abnormální funkcí jater. Proto se má sledovat krevní obraz a funkce jater.

Benigní intrakraniální hypertenze

Byla hlášena benigní intrakraniální hypertenze (neboli pseudotumor cerebri (PTC)) a/nebo edém papily spojené s léčbou merkaptamin-ditartarátem, které ustoupily při přidání diuretické léčby (zkušenosti po uvedení přípravku na trh u merkaptamin-ditartarátu s okamžitým uvolňováním). Lékaři mají pacienty poučit, aby hlásili jakékoli z následujících příznaků: bolest hlavy, tinitus, závratě, nauzea, diplopie, rozmazané vidění, ztráta zraku, bolest za okem nebo bolest při pohybu oka. Aby byl tento stav identifikován včas, je třeba provádět pravidelné oční vyšetření, a pokud se objeví, je nutné včas zahájit léčbu, aby se zabránilo ztrátě zraku.

Přípravek PROCYSBI obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nelze vyloučit, že merkaptamin je klinicky významným induktorem enzymů CYP, inhibítorem P-gp a BCRP na úrovni střev a inhibítorem transportérů jaterního vychytávání (OATP1B1, OATP1B3 a OCT1).

Souběžné podávání se substitucí elektrolyty a minerály

Merkaptamin lze podávat spolu se substitucí elektrolyty (kromě bikarbonátu) a minerály, která je potřebná pro léčbu Fanconiho syndromu, i s vitamínem D a hormony štítné žlázy. Bikarbonát se má podávat alespoň jednu hodinu před nebo jednu hodinu po přípravku PROCYSBI, aby se zabránilo možnému dřívějšímu uvolnění merkaptaminu.

U některých pacientů byl používán souběžně indometacin a merkaptamin. U pacientů po transplantaci ledvin byla spolu s merkaptaminem používána i antirejckční léčba.

Souběžné podávání inhibitoru protonové pumpy omeprazolu a přípravku PROCYSBI *in vivo* neukázalo žádný vliv na expozici merkaptamin-ditartarátu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí být informovány o riziku teratogenity a má se jim doporučit používat během léčby adekvátní antikoncepční metody. Před zahájením léčby se má potvrdit negativní výsledek těhotenského testu.

Těhotenství

Údaje o podávání merkaptaminu těhotným ženám nejsou dostatečné. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, včetně teratogeneze (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Vliv neléčené cystinózy na těhotenství rovněž není znám. Merkaptamin-ditartarát se proto nemá v těhotenství používat, zejména v prvním trimestru, pokud to není nezbytně nutné (viz bod 4.4).

Pokud je zjištěno nebo plánováno těhotenství, musí se léčba opět pečlivě zvážit.

Kojení

Není známo, zda se merkaptamin vylučuje do lidského mateřského mléka. Avšak vzhledem k výsledkům studií na zvířatech u laktujících samic a jejich novorozenců (viz bod 5.3) je u žen užívajících přípravky PROCYSBI kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Ve studiích na zvířatech byly pozorovány účinky na fertilitu (viz bod 5.3). U pacientů s cystinózou byla hlášena azoospermie.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Merkaptamin má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Merkaptamin může způsobovat ospalost. Při zahájení léčby se pacienti mají vyvarovat potenciálně nebezpečných činností, dokud nebudou známy účinky léčivého přípravku na každého jednotlivce.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

U lékové formy merkaptamin-ditartarátu s okamžitým uvolňováním lze očekávat nežádoucí účinky u přibližně 35 % pacientů. Ty se týkají zejména gastrointestinálního traktu a centrálního nervového systému. Pokud k nim dojde při zahájení léčby merkaptaminem, může být pro zlepšení snášenlivosti vhodně léčbu dočasně přerušit a poté lék postupně opět nasazovat.

Nejčastějšími nežádoucími účinky v klinických studiích u zdravých dobrovolníků byly velmi časté gastrointestinální příznaky (16 %). Vyskytovaly se především jako jednotlivé epizody, které byly co do závažnosti lehké či středně těžké. Co se týče gastrointestinálních poruch (průjem a bolest břicha), profil nežádoucích účinků u zdravých subjektů byl podobný profilu nežádoucích účinků u pacientů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků je definována pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti:

Tabulka 2: Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence: nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	<i>Méně časté:</i> leukopenie
Poruchy imunitního systému	<i>Méně časté:</i> anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	<i>Velmi časté:</i> anorexie
Psychiatrické poruchy	<i>Méně časté:</i> nervozita, halucinace
Poruchy nervového systému	<i>Časté:</i> bolest hlavy, encefalopatie
	<i>Méně časté:</i> somnolence, konvulze
Gastrointestinální poruchy	<i>Velmi časté:</i> zvracení, nauzea, průjem
	<i>Časté:</i> bolesti břicha, zápach dechu, dyspepsie, gastroenteritida
	<i>Méně časté:</i> gastrointestinální vředy
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<i>Časté:</i> abnormální pach kůže, vyrážka
	<i>Méně časté:</i> změny zbarvení vlasů, kožní strie, fragilita kůže (moluskuloidní pseudotumor na loktech)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<i>Méně časté:</i> hyperextenze kloubů, bolest dolních končetin, genu valgum, osteopenie, kompresivní fraktura, skolióza
Poruchy ledvin a močových cest	<i>Méně časté:</i> nefrotický syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Velmi časté:</i> letargie, pyrexie
	<i>Časté:</i> astenie
Vyšetření	<i>Časté:</i> abnormální hodnoty funkčních jaterních testů

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zkušenosti z klinických studií s přípravkem PROCYSBI

V klinických studiích srovnávajících přípravek PROCYSBI s merkaptamin-ditartarátem s okamžitým uvolňováním se u jedné třetiny pacientů projevily velmi časté gastrointestinální poruchy (nauzea, zvracení, bolest břicha). Rovněž byly pozorovány časté poruchy nervového systému (bolest hlavy, somnolence a letargie) a časté celkové poruchy (astenie).

Zkušenosti po uvedení na trh u merkaptamin-ditartarátu s okamžitým uvolňováním

Při užívání merkaptamin-ditartarátu s okamžitým uvolňováním byly hlášeny benigní intrakraniální hypertenze (neboli pseudotumor cerebri (PTC)) s edémem papily, kožní léze, moluskoidní pseudotumory, kožní strie, fragilita kůže, hyperextenze kloubů, bolest dolních končetin, genua valga, osteopenie, kompresivní fraktura a skolióza (viz bod 4.4).

Byly hlášeny dva případy nefrotického syndromu v období do 6 měsíců po zahájení léčby s rychlým uzdravením po přerušení léčby. Histologické vyšetření prokázalo membránózní glomerulonefritidu renálního alotransplantátu v jednom případě a hypersenzitivní intersticiální nefritidu ve druhém případě.

U dětí chronicky léčených vysokými dávkami různých merkaptaminových přípravků (merkaptamin-hydrochlorid nebo merkaptamin nebo merkaptamin-ditartarát), většinou přesahujícími maximální dávku 1,95 g/m²/den, bylo popsáno několik případů podobných Ehlersovu-Danlosovu syndromu na loktech. V některých případech se tyto kožní léze vyskytovaly spolu s kožními striemi a kostními lézemi, které byly poprvé zjištěny při RTG vyšetření. U kostních poruch se jednalo o genua valga, bolest dolních končetin, hyperextenzi kloubů, osteopenii, kompresivní fraktury a skoliózu. V několika případech, kdy bylo provedeno histopatologické vyšetření kůže, naznačily výsledky angioendoteliomatózu. Jeden pacient poté zemřel na akutní cerebrální ischemii se zřetelnou vaskulopatií. U některých pacientů došlo po snížení dávky merkaptaminu s okamžitým uvolňováním k ústupu kožních lézí na loktech (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování merkaptaminem může způsobit progresivní letargii.

Pokud dojde k předávkování, musí být náležitě podporován respirační a kardiovaskulární systém. Není známo žádné specifické antidotum. Není známo, zda se merkaptamin odstraní hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva; aminokyseliny a jejich deriváty, ATC kód: A16AA04.

Merkaptamin je nejjednodušší stabilní aminothioliol a produkt rozkladu aminokyseliny cysteinu. Merkaptamin se v lysozomech účastní reakce vzájemné přeměny mezi thiolem a disulfidem, která přeměňuje cystin na cystein a smíšený disulfid cystein-merkaptamin, přičemž obě tyto látky mohou opustit lysozom u pacientů s cystinózou.

Normální jedinci a heterozygoti pro cystinózu mají hladiny cystinu v leukocytech < 0,2 a obvykle nižší než 1 nmol hemicystinu/mg proteinu (měřeno pomocí smíšené leukocytární reakce). Jedinci s cystinózou mají hladinu cystinu v leukocytech zvýšenou nad 2 nmol hemicystinu/mg proteinu.

U těchto pacientů je obsah cystinu v leukocytech monitorován, aby se stanovila dostatečná dávka, přičemž se jeho hladina měří 30 minut po podání dávky při léčbě přípravkem PROCYSBI.

V pivotní randomizované zkřížené studii FK a FD fáze 3 (jednalo se také o vůbec první randomizovanou studii s merkaptamin-ditartarát s okamžitým uvolňováním) bylo prokázáno, že v ustáleném stavu se u pacientů užívajících přípravek PROCYSBI každých 12 hodin (Q12H) udržela srovnatelná deplece hladiny cystinu v leukocytech jako při podávání merkaptamin-ditartarátu s okamžitým uvolňováním každých 6 hodin (Q6H). Bylo randomizováno 43 pacientů: 27 dětí (ve věku 6 až 12 let), 15 dospívajících (ve věku 12 až 21 let) a 1 dospělý s cystinózou a s nativní funkcí ledvin vyjádřenou jako odhad rychlosti glomerulární filtrace (GFR) (korigované na plochu tělesného povrchu) > 30 ml/minutu/1,73 m². Z těchto 43 pacientů 2 sourozenci ze studie odstoupili na konci prvního období překřížení kvůli dříve plánované operaci 1 z nich. Čtyřicet jedna (41) pacientů protokol dokončilo. Dva (2) pacienti byli vyloučeni z analýzy dle protokolu, protože se jejich hladina cystinu v leukocytech zvýšila nad 2 nmol hemicystinu/mg proteinu během období léčby merkaptaminem s okamžitým uvolňováním. Třicet devět (39) pacientů bylo zahrnuto do závěrečné analýzy účinnosti dle protokolu.

Tabulka 3: Srovnání hladiny cystinu v leukocytech po podání merkaptamin-ditartarátu s okamžitým uvolňováním a přípravku PROCYSBI

Populace dle protokolu (n=39)		
	Merkaptamin-ditartarát s okamžitým uvolňováním	PROCYSBI
Hladina cystinu v leukocytech (průměrná hodnota získaná metodou nejmenších čtverců (LS) ± směrodatná odchylka (SE)) v nmol hemicystinu/mg proteinu*	0,44 ± 0,05	0,51 ± 0,05
Léčebný účinek (průměrná hodnota LS ± SE; 95% CI; hodnota p)	0,08 ± 0,03; 0,01 až 0,15; <0,0001	
Populace všech hodnotitelných pacientů (ITT) n=41		
	Merkaptamin-ditartarát s okamžitým uvolňováním	PROCYSBI
Hladina cystinu v leukocytech (průměrná hodnota LS ± SE) v nmol hemicystinu/mg proteinu*	0,74 ± 0,14	0,53 ± 0,14
Léčebný účinek (průměrná hodnota LS ± SE; 95% CI; hodnota p)	-0,21 ± 0,14; -0,48 až 0,06; <0,001	

*Měřeno pomocí směsné lymfocytární reakce

Čtyřicet ze čtyřiceti jedna (40/41) pacientů, kteří dokončili pivotní studii fáze 3, bylo zařazeno do prospektivní studie s přípravkem PROCYSBI, která zůstala otevřená tak dlouho, dokud jim nemohl být přípravek PROCYSBI předepsán jejich ošetřujícím lékařem. V této studii byla hladina cystinu v leukocytech, měřená pomocí směsné leukocytární reakce, vždy v průměru pod optimální kontrolou a dosahovala < 1 nmol hemicystinu/mg proteinu. Odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) se u studované populace v průběhu času nezměnila.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Relativní biologická dostupnost je přibližně 125 % v porovnání s merkaptaminem s okamžitým uvolňováním.

Příjem potravy snižuje absorpci přípravku PROCYSBI 30 minut před podáním dávky (přibližně 35% pokles expozice) a 30 minut po podání dávky (přibližně 16% pokles expozice při podání intaktních tobolek a 45% pokles při podání otevřených tobolek). Příjem potravy dvě hodiny po podání absorpci přípravku PROCYSBI neovlivnil.

Distribuce

Vazba merkaptaminu na plazmatické bílkoviny *in vitro*, především na albumin, je přibližně 54 % a je nezávislá na plazmatické koncentraci léku v jeho terapeutickém rozmezí.

Biotransformace

U čtyř pacientů bylo prokázáno, že vylučování nezměněného merkaptaminu do moči kolísá mezi 0,3 % a 1,7 % celkové denní dávky; většina merkaptaminu se vylučuje ve formě sulfátu.

Údaje získané *in vitro* naznačují, že je merkaptamin-ditartarát pravděpodobně metabolizován několika enzymy CYP, zahrnujícími CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP2E1. CYP2A6 a CYP3A4 se v experimentálních podmínkách neúčastnily metabolismu merkaptamin-ditartarátu.

Eliminace

Terminální poločas merkaptamin-ditartarátu je přibližně 4 hodiny.

Merkaptamin-ditartarát není inhibitorem CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4 *in vitro*.

In vitro: Merkaptamin-ditartarát je substrátem P-gp a OCT2, avšak není substrátem BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 a OCT1. Merkaptamin-ditartarát není inhibitorem OAT1, OAT3 a OCT2.

Zvláštní populace

Farmakokinetika merkaptamin-ditartarátu nebyla studována u zvláštních populací.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V publikovaných studiích genotoxicity s merkaptaminem byla popsána indukce chromozomálních aberací v kulturách eukaryotických buněčných linií. Specifické studie s merkaptaminem neprokázaly žádné mutagenní účinky v Amesově testu ani klastogenní účinek v myším mikronukleárním testu. Byla provedena studie reverzních mutací na bakteriích („Amesův test“) s merkaptamin-ditartarátem používaným v přípravku PROCYSBI a merkaptamin-ditartarát neprokázal v tomto testu žádné mutagenní účinky.

Reprodukční studie prokázaly embryofetotoxické účinky (resorpce a postimplantační ztráty) u potkanů při dávce 100 mg/kg/den a u králíků, kterým byl podáván merkaptamin v dávce 50 mg/kg/den. Teratogenní účinky byly popsány u potkanů, kterým byl podáván merkaptamin v období organogeneze v dávce 100 mg/kg/den.

Tato dávka je ekvivalentní dávce 0,6 g/m²/den u potkana, což je nepatrně méně než doporučená klinická udržovací dávka merkaptaminu, tj. 1,3 g/m²/den. Pokles fertility byl pozorován u potkanů při dávce 375 mg/kg/den, což je dávka, při které došlo ke zpomalení přírůstku tělesné hmotnosti. Při této dávce byl rovněž snížen přírůstek tělesné hmotnosti a přežívání potomků v době laktace. Vysoké dávky merkaptaminu zhoršují schopnost laktujících matek krmit svá mláďata. Jednorázové dávky přípravku inhibují u zvířat sekreci prolaktinu.

Podávání merkaptaminu novorozentým potkanům indukovalo katarakty.

Vysoké dávky merkaptaminu, ať už podávané perorálně nebo parenterálně, vyvolaly duodenální vředy u potkanů a myši, avšak nikoliv u opic. Experimentální podávání přípravku vede u některých zvířecích druhů k depleci somatostatinu. Důsledek tohoto jevu pro klinické používání přípravku není znám.

Nebyly provedeny žádné studie kancerogenity s enterosolventními tvrdými tobolkami merkaptamin-ditartarátu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

mikrokrytalická celulóza
kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu 1 : 1
hypromelóza
mastek
triethyl-citrát
natrium-lauryl-sulfát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Neotevřené sáčky lze uchovávat po jedno období nepřesahující 4 měsíce při teplotě do 25 °C tak, aby byly chráněny před světlem a vlhkostí. Po uplynutí této doby musí být přípravek zlikvidován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte sáčky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Během doby použitelnosti lze léčivý přípravek uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období v délce 4 měsíců (viz bod 6.3).

6.5 Druh obalu a obsah balení

Sáčky z vícevrstvé fólie: polyethylentereftalát, hliník a polyethylen s nízkou hustotou (LDPE).

Velikost balení: 120 sáčků.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Zacházení s přípravkem

Sáček je určen pouze pro jednorázové použití.

Smíchání s jídlem

Sáčky pro ranní nebo večerní dávku se otevřou a jejich obsah se vysype na přibližně 100 gramů jablečného pyré nebo ovocné marmelády. Obsah se jemně zamíchá do měkkého jídla, čímž vznikne směs granulí merkaptaminu a jídla. Má se sníst celé množství této směsi. Lze jej zapít 250 ml přípustné kyselé tekutiny – ovocnou šťávou (např. pomerančovou šťávou nebo jakoukoli kyselou ovocnou šťávou) nebo vodou. Směs je nutné sníst do 2 hodin od přípravy a od doby přípravy do doby podání je možné ji uchovávat v chladničce.

Podávání sondami

Sáčky pro ranní nebo večerní dávku se otevřou a jejich obsah se vysype na přibližně 100 gramů jablečného pyré nebo ovocné marmelády. Obsah se jemně zamíchá do měkkého jídla, čímž vznikne směs granulí merkaptaminu a měkkého jídla. Směs se poté podá pomocí gastrostomické sondy, nazogastrické sondy nebo gastrostomické či jejunostomické sondy pomocí stříkačky s katérovým zakončením.

Před podáním přípravku PROCYSBI: Uvolněte knoflík G-sondy a připojte vyživovací sondu. Propláchněte knoflík 5 ml vody, aby se vyčistil. Natáhněte směs do stříkačky. Pro použití s vyživovací sondou pro přímé nebo bolusové podání je doporučen maximální objem 60 ml směsi ve stříkačce s katérovým zakončením. Zasuňte stříkačku obsahující směs přípravku PROCYSBI/jablečného pyré/ovocné marmelády do otvoru ve vyživovací sondě a úplně ji směsí naplňte; mírný tlak na stříkačku a udržování vyživovací sondy ve vodorovné poloze při podávání může zabránit problémům s ucpáním. Aby se těmto problémům předešlo, doporučuje se použít viskózní pokrmy, jako je jablečné pyré nebo ovocná marmeláda, a to rychlostí přibližně 10 ml každých 10 sekund, dokud není stříkačka zcela prázdná. Opakujte výše uvedený krok, dokud není podána celá směs. Po podání přípravku PROCYSBI natáhněte do jiné stříkačky 10 ml ovocné šťávy nebo vody a propláchněte G-sondu tak, aby na její stěně neulpěly žádné zbytky směsi jablečného pyré/ovocné marmelády a granulí. Směs musí být podána do 2 hodin od přípravy a od doby přípravy do doby podání je možné ji uchovávat v chladničce. Žádnou směs neuchovávejte.

Smíchání s pomerančovou šťávou, s jakoukoli kyselou ovocnou šťávou či s vodou

Sáčky pro ranní nebo večerní dávku se otevřou a jejich obsah se vsype do 100 až 150 ml kyselé ovocné šťávy nebo vody. Níže jsou uvedeny možnosti podání dávky:

- Možnost 1 – stříkačka: Jemně promíchejte po dobu 5 minut a potom směs granulí merkaptaminu a kyselé ovocné šťávy nebo vody natáhněte do dávkovací stříkačky.
- Možnost 2 – hrnek: Jemně promíchejte po dobu 5 minut v hrnku nebo jemně protřepávejte po dobu 5 minut v uzavřeném hrníčku (např. v hrníčku s pítkem). Vypijte směs granulí merkaptaminu a kyselé ovocné šťávy nebo vody.

Směs je nutné podat (vypít) do 30 minut od přípravy a od doby přípravy do doby podání je možné ji uchovávat v chladničce.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/13/861/003

EU/1/13/861/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. září 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 26. července 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

PROCYSBI 25 mg enterosolventní tvrdé tobolky
merkaptamin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 25 mg merkaptamin (ve formě merkaptamin-ditartarátu).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Enterosolventní tvrdá tobolka

60 enterosolventních tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

Zlikvidujte 30 dnů po otevření zatavené fólie.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Po otevření uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/861/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

PROCYSBI 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PROCYSBI 25 mg enterosolventní tvrdé tobolky
merkaptamin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 25 mg merkaptamin (ve formě merkaptamin-ditartarátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Enterosolventní tvrdá tobolka

60 enterosolventních tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Zlikvidujte 30 dnů po otevření zatavené fólie.

Datum otevření:

Datum likvidace:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Po otevření uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/861/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

PROCYSBI 75 mg enterosolventní tvrdé tobolky
merkaptamin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 75 mg merkaptaminu (ve formě merkaptamin-ditartarátu).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Enterosolventní tvrdá tobolka

250 enterosolventních tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

Zlikvidujte 30 dnů po otevření zatavené fólie.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Po otevření uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/861/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

PROCYSBI 75 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PROCYSBI 75 mg enterosolventní tvrdé tobolky
merkaptamin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 75 mg merkaptamin (ve formě merkaptamin-ditartarátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Enterosolventní tvrdá tobolka

250 enterosolventních tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Zlikvidujte 30 dnů po otevření zatavené fólie.

Datum otevření:

Datum likvidace:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Po otevření uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/861/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PROCYSBI 75 mg enterosolventní granule
merkaptamin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje 75 mg merkaptaminu (ve formě merkaptamin-ditartarátu).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Enterosolventní granule

120 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Sáček je určen pouze pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Nedrtěte ani nežvýkejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte sáčky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.
Neotevřené sáčky lze uchovávat po jedno období nepřesahující 4 měsíce při teplotě do 25 °C. Po uplynutí této doby musí být přípravek zlikvidován.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/861/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU

PROCYSBI 75 mg granule

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

SÁČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

PROCYSBI 75 mg enterosolventní granule
merkaptamin

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Perorální podání

Pouze pro jednorázové podání.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

75 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

PROCYSBI 300 mg enterosolventní granule
merkaptamin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje 300 mg merkaptaminu (ve formě merkaptamin-ditartarátu).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Enterosolventní granule

120 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Sáček je určen pouze pro jednorázové podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Nedrťte ani nežvýkejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte sáčky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.
Neotevřené sáčky lze uchovávat po jedno období nepřesahující 4 měsíce při teplotě do 25 °C. Po uplynutí této doby musí být léčivý přípravek zlikvidován.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/861/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

PROCYSBI 300 mg granule

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

SÁČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

PROCYSBI 300 mg enterosolventní granule
merkaptamin

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Perorální podání

Jednorázové podání.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

300 mg

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

PROCYSBI 25 mg enterosolventní tvrdé tobolky PROCYSBI 75 mg enterosolventní tvrdé tobolky

merkaptamin (merkaptamin-ditartarát)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek PROCYSBI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PROCYSBI užívat
3. Jak se přípravek PROCYSBI užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek PROCYSBI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek PROCYSBI a k čemu se používá

Přípravek PROCYSBI obsahuje léčivou látku merkaptamin a užívá se k léčbě nefropatické cystinózy u dětí a dospělých. Cystinóza je nemoc ovlivňující způsob, jakým tělo pracuje. Dochází při ní k abnormálnímu hromadění aminokyseliny cystinu v různých tělesných orgánech, jako jsou ledviny, oči, svaly, slinivka břišní a mozek. Hromadění cystinu způsobuje poškození ledvin a vylučování nadměrného množství glukózy, bílkovin a elektrolytů. V různém věku bývají postiženy různé orgány.

Přípravek PROCYSBI je lék, který reaguje s cystinem a snižuje jeho hladinu v buňkách. Léčba merkaptaminem má být zahájena ihned po potvrzení diagnózy cystinózy, aby byl zajištěn maximální přínos této léčby.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PROCYSBI užívat

Neužívejte přípravek PROCYSBI

- jestliže jste alergický(á) na merkaptamin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na penicilamin (ne na penicilin, ale lék určený k léčbě Wilsonovy choroby).
- jestliže kojíte.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku PROCYSBI se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Jelikož perorálně (ústí) podávaný merkaptamin nezabraňuje ukládání krystalů cystinu v oku, musíte pokračovat v používání očních kapek s merkaptaminem, jak Vám předepsal Váš lékař.
- Vzhledem k riziku zadušení by se neměly celé tobolky merkaptaminu podávat dětem mladším 6 let (další informace viz bod 3, „Jak se přípravek PROCYSBI užívá – Způsob podání“).

- U pacientů léčených vysokými dávkami merkaptaminu se mohou objevit závažné kožní léze. Lékař bude pravidelně kontrolovat stav Vaší kůže a kostí a v případě potřeby Vám sníží dávku nebo léčbu přeruší (viz bod 4).
- U pacientů užívajících merkaptamin se mohou objevit žaludeční a střevní vředy a krvácení (viz bod 4).
- Při užívání merkaptaminu se mohou objevit další střevní příznaky zahrnující pocit na zvracení, zvracení, nechutenství a bolest břicha. Pokud se objeví, může Vám lékař změnit dávku nebo léčbu přerušit.
- Pokud se u Vás objeví neobvyklé břišní příznaky nebo změny břišních příznaků, poraďte se se svým lékařem.
- Při užívání merkaptaminu se mohou objevit epileptické záchvaty, únava, ospalost, deprese a poruchy mozku (encefalopatie). Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, sdělte to svému lékaři, který Vám upraví dávku.
- Při užívání merkaptaminu se může objevit abnormální funkce jater nebo snížený počet bílých krvinek (leukopenie). Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat krevní obraz a jaterní funkce.
- Lékař Vás bude kontrolovat s ohledem na příznaky benigní intrakraniální hypertenze (neboli pseudotumoru cerebri [PTC]) a/nebo otoku očního nervu (edému papily) spojené s léčbou merkaptaminem. Budete pravidelně podstupovat oční vyšetření k identifikaci těchto stavů, neboť jejich včasná léčba může zabránit ztrátě zraku.

Další léčivé přípravky a přípravek PROCYSBI

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Pokud Vám lékař předepíše bikarbonát, neužívejte ho ve stejnou dobu jako přípravek PROCYSBI; vezměte si ho alespoň jednu hodinu před nebo jednu hodinu po tomto léčivém přípravku.

Přípravek PROCYSBI s jídlem a pitím

Nejméně 1 hodinu před užitím a 1 hodinu po užití přípravku PROCYSBI se snažte vyhnout pokrmům, které jsou bohaté na tuky nebo bílkoviny, i jakémukoli jídlu nebo pití, které by mohlo snížit kyselost prostředí v žaludku, jako je mléko nebo jogurt. Není-li to možné, můžete sníst malé množství (asi 100 gramů) jídla (nejlépe sacharidů, například chléb, těstoviny nebo ovoce) během jedné hodiny před užitím přípravku PROCYSBI nebo po něm.

Užijte tobolku s kyselým nápojem (jako je pomerančový džus nebo jiný kyselý džus) nebo s vodou. Při podávání dětem a pacientům, kteří mají problémy s polykáním, se řiďte pokyny v bodě 3 „Jak se přípravek PROCYSBI užívá – Způsob podání“.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek byste neměla užívat, pokud jste těhotná, zejména během prvního trimestru (první 3 měsíce) těhotenství. Před zahájením léčby byste měla mít těhotenský test s negativním výsledkem a v průběhu léčby používejte vhodnou metodu antikoncepce. Jste-li žena, která plánuje těhotenství, nebo pokud otěhotníte, vyhledejte okamžitě svého lékaře kvůli informaci o ukončení léčby tímto přípravkem, neboť pokračování v léčbě může poškodit nenarozené dítě.

Neužívejte tento léčivý přípravek, jestliže kojíte (viz bod 2 „Neužívejte přípravek PROCYSBI“).

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento léčivý přípravek může způsobovat určitou ospalost. Při zahájení léčby neřídte, neobsluhujte stroje nebo neprovádějte nebezpečné činnosti, dokud nebudete vědět, jak na Vás tento přípravek působí.

Přípravek PROCYSBI obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek PROCYSBI užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku pro Vás nebo pro Vaše dítě bude záviset na Vašem věku nebo na věku Vašeho dítěte a na Vaší tělesné hmotnosti nebo tělesné hmotnosti Vašeho dítěte. Cílová udržovací dávka je 1,3 g/m²/den.

Schéma dávkování

Užívejte tento léčivý přípravek dvakrát denně, každých 12 hodin. Aby byl pro Vás tento přípravek co nejvíc přínosný, snažte se vyhnout konzumaci jídla a mléčných výrobků alespoň 1 hodinu před užitím přípravku PROCYSBI a 1 hodinu po něm. Není-li to možné, můžete sníst malé množství (asi 100 gramů) jídla (nejlépe sacharidů, například chléb, těstoviny nebo ovoce) během jedné hodiny před užitím přípravku PROCYSBI nebo po něm.

Je důležité, abyste přípravek PROCYSBI užíval(a) po celou dobu stejným způsobem.

Nezvyšujte ani nesnižujte dávku přípravku bez souhlasu svého lékaře.

Celková obvyklá dávka by nemá být vyšší než 1,95 g/m²/den.

Délka léčby

V léčbě přípravkem PROCYSBI se má pokračovat po celý život, podle pokynů Vašeho lékaře.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek se užívá pouze ústy.

Aby tento léčivý přípravek účinkoval správně, musíte udělat následující:

- Pro pacienty, kteří mohou tobolku spolknout v celku:
Spolkněte celou tobolku s kyselým nápojem (jako je pomerančová šťáva nebo jiná kyselá šťáva) nebo s vodou. Tobolky ani jejich obsah nedrťte nebo nežvýkejte. Děti mladší 6 let nemusejí umět spolknout enterosolventní tvrdé tobolky a mohly by se dusit. Dětem mladším 6 let můžete přípravek PROCYSBI podávat tak, že tobolku otevřete a obsah vysypete na jídlo nebo do nápoje podle níže uvedených pokynů.
- Pro pacienty, kteří nemohou tobolku spolknout vcelku nebo používají výživovou sondu:
Smíchání s jídlem
Otevřete enterosolventní tvrdé tobolky a jejich obsah vysypte na přibližně 100 gramů jídla, jako je jablečné pyré nebo ovocná marmeláda. Granule jemně zamíchejte do měkkého jídla, čímž vznikne směs granulí a jídla. Snězte celé množství této směsi. Pak vypijte 250 ml kyselé tekutiny (jako je ovocná šťáva nebo jakákoli kyselá ovocná šťáva) nebo vody pro snazší spolknutí směsi.
Pokud směs nesníte okamžitě, můžete ji uchovávat v chladničce (2 °C–8 °C) od doby přípravy do doby podání a můžete ji sníst během 2 hodin od přípravy. Žádnou směs neuchovávejte déle než 2 hodiny.

Podávání vyživovací sondou

Otevřete enterosolventní tvrdé tobolky a jejich obsah vysypte na přibližně 100 gramů jablečného pyré nebo ovocné marmelády. Obsah jemně zamíchejte do měkkého jídla, čímž vznikne směs granulí a měkkého jídla. Směs podejte pomocí gastrostomické sondy, nazogastrické sondy nebo gastrostomické či jejunostomické sondy pomocí stříkačky s katérovým zakončením. Před podáním přípravku PROCYSBI: Uvolněte knoflík G-sondy a připojte vyživovací sondu. Propláchněte knoflík 5 ml vody, aby se vyčistil. Natáhněte směs do stříkačky. Pro použití s vyživovací sondou pro přímé nebo bolusové podání je doporučen maximální objem 60 ml směsi ve stříkačce s katérovým zakončením. Zasuňte stříkačku

obsahující směs přípravku PROCYSBI/jablečného pyrė/ovocné marmelády do otvoru ve vyživovací sondě a úplně ji směsí naplníte; mírný tlak na stříkačku a udržování vyživovací sondy ve vodorovné poloze při podávání může zabránit problémům s ucpáním. Aby se těmto problémům předešlo, doporučuje se použít viskózní pokrmy, jako je jablečné pyrė nebo ovocná marmeláda, a to rychlostí přibližně 10 ml každých 10 sekund, dokud není stříkačka zcela prázdná. Opakujte výše uvedený krok, dokud není podána celá směs. Po podání přípravku PROCYSBI natáhněte do jiné stříkačky 10 ml ovocné šťávy nebo vody a propláchněte G-sondu tak, aby v ní neulpěly žádné zbytky přípravku PROCYSBI a směsi jídla.

Pokud směs nezkonzumujete okamžitě, můžete ji uchovat v chladničce (2 °C–8 °C) od doby přípravy do doby podání a můžete ji sníst během 2 hodin od přípravy. Žádnou směs neuchovávejte déle než 2 hodiny.

Úplné pokyny k tomu, jak správně přípravek podávat vyživovací sondou, nebo pokud budete mít potíže s ucpáváním sond, Vám poskytne dětský lékař.

Smíchání s pomerančovou šťávou, s jakoukoli kyselou ovocnou šťávou či s vodou

Otevřete enterosolventní tvrdé tobolky a vysypte obsah (granule) asi do 100 až 150 ml kyselé ovocné šťávy (např. pomerančové šťávy nebo jakékoli kyselé šťávy) nebo vody. Nápojovou směs přípravku PROCYSBI jemně míchejte po dobu 5 minut, a to buď v šálku, nebo protřepáním v zakrytém hrnečku (např. v hrníčku s pítkem) a směs vypijte.

Pokud směs nevypijete okamžitě, můžete ji uchovat v chladničce (2 °C–8 °C) od doby přípravy do doby podání a můžete ji vypít během 30 minut od přípravy. Žádnou směs neuchovávejte déle než 30 minut.

Podávání nápojové směsi perorální stříkačkou:

Natáhněte nápojovou směs do dávkovací stříkačky a podejte ji přímo do úst.

Pokud směs nezkonzumujete okamžitě, můžete ji uchovat v chladničce (2 °C–8 °C) od doby přípravy do doby podání a můžete ji vypít během 30 minut od přípravy. Žádnou směs neuchovávejte déle než 30 minut.

Lékař Vám může kromě merkaptaminu doporučit nebo předepsat ještě jeden nebo více doplňků užívaných k náhradě důležitých elektrolytů, které se ztrácí ledvinami. Je důležité užívat tyto doplňky přesně podle pokynů. Pokud se vynechá několik dávek těchto doplňků, případně pokud se objeví slabost nebo ospalost, poraďte se se svým lékařem.

Aby bylo možné určit správnou dávku přípravku PROCYSBI, jsou nutné pravidelné krevní testy, které měří obsah cystinu v bílých krvinkách a/nebo koncentraci merkaptaminu v krvi. Objednejte se nebo Vás lékař na tyto krevní testy objedná. Tyto testy musí být provedeny 12,5 hodiny po večerní dávce, tedy 30 minut po podání následující ranní dávky. K tomu, aby Vám lékař mohl správně upravit dávky těchto doplňků, jsou rovněž nezbytná pravidelná vyšetření krve a moči, která stanoví hladiny důležitých elektrolytů v těle.

Jestliže jste užil(a) více přípravku PROCYSBI, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku, než jste měl(a), okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo nemocniční pohotovost. Můžete být ospalý(á).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek PROCYSBI

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku, vezměte si ji co nejdříve. Pokud však do další dávky zbývají jen 4 hodiny nebo méně, chybějící dávku si již neberte a vraťte se k pravidelnému dávkovacímu režimu.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže zaznamenáte následující nežádoucí účinky, ihned o tom informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru – můžete potřebovat akutní lékařské ošetření:

- Závažná alergická reakce (pozorována méně často): vyhledejte lékařskou pohotovost, jestliže se u Vás projeví jakýkoli z těchto příznaků alergické reakce: kopřivka, potíže s dýcháním, otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla.

Pokud se objeví kterýkoli následujících nežádoucích účinků, obraťte se ihned na svého lékaře. Některé z těchto nežádoucích účinků jsou závažné, a proto požádejte svého lékaře, aby Vám vysvětlil jejich varovné příznaky.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- Kožní vyrážka: pokud se u Vás objeví kožní vyrážka, ihned to řekněte lékaři. Může být nutné léčbu přípravkem PROCYSBI dočasně přerušit, dokud vyrážka nezmizí. Je-li vyrážka závažná, může Vám lékař léčbu merkaptaminem ukončit.
- Abnormální funkce jater ve výsledcích krevních testů. Lékař bude Vaše jaterní funkce kontrolovat.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- Kožní léze, kostní léze a problémy s klouby: léčba vysokými dávkami merkaptaminu může způsobit rozvoj kožních lézí. Mezi ně patří kožní strie (kožní pajizévký), poranění kostí (například zlomeniny), deformity kostí a problémy s klouby. Během užívání tohoto přípravku si kontrolujte stav kůže. Jakékoli změny oznamte svému lékaři. Lékař Vás bude kvůli těmto problémům kontrolovat.
- Nízký počet bílých krvinek. Lékař Vás bude kontrolovat.
- Příznaky centrální nervové soustavy: U některých pacientů užívajících merkaptamin se mohou rozvinout epileptické záchvaty, deprese a ospalost (nadměrná ospalost). Informujte svého lékaře, pokud se tyto příznaky objeví.
- Problémy s žaludkem a střevy (gastrointestinální problémy): u pacientů užívajících merkaptamin se objevily vředy a krvácení. Pokud se u Vás vyskytnou bolesti břicha nebo zvracení krve, okamžitě to sdělte svému lékaři.
- V souvislosti s užíváním merkaptaminu byla hlášena benigní intrakraniální hypertenze, rovněž nazývaná pseudotumor mozku. To je stav, při němž je v tekutině obklopující mozek vysoký tlak. Jestliže se u Vás během užívání přípravku PROCYSBI objeví jakýkoli z následujících příznaků, okamžitě to sdělte svému lékaři: zvonění nebo „hučení“ v uších, závratě, dvojité vidění, rozmazané vidění, ztráta zraku, bolest za okem nebo bolest při pohybech oka. Lékař Vám bude provádět pravidelně oční vyšetření, aby se tento problém včas odhalil a léčil. Sníží se tím možnost ztráty zraku.

Ostatní níže uvedené nežádoucí účinky jsou uvedeny s odhadem četnosti, s jakou se mohou při užívání přípravku PROCYSBI vyskytnout.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- pocit na zvracení
- zvracení
- nechutenství
- průjem
- horečka
- pocit ospalosti

Časté nežádoucí účinky:

- bolest hlavy
- onemocnění mozku (encefalopatie)
- bolest břicha
- trávicí potíže (dyspepsie)
- nepříjemný zápach dechu a těla
- pálení žáhy
- únava

Méně časté nežádoucí účinky:

- bolest nohou
- skolióza (vybočení páteře)
- křehkost kostí
- změna barvy vlasů
- epileptické záchvaty
- nervozita
- halucinace
- účinek na ledviny projevující se otokem končetin a přírůstkem tělesné hmotnosti

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek PROCYSBI uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud byl fóliový kryt otevřen více než 30 dnů. Otevřenou lahvičku zlikvidujte a použijte novou lahvičku.

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem.

Po otevření neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek PROCYSBI obsahuje

- Léčivou látkou je merkaptamin (ve formě merkaptamin-ditartarátu).
PROCYSBI 25 mg enterosolventní tvrdé tobolky
Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 25 mg merkaptaminu.

PROCYSBI 75 mg enterosolventní tvrdé tobolky

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 75 mg merkaptaminu.

- Dalšími složkami jsou:
 - V obsahu tobolky: mikrokrytalická celulóza, kopolymer kyseliny methakrylové a ethylakrylátu, hypromelóza, mastek, triethyl-citrát, natrium-lauryl-sulfát (viz bod „Přípravek PROCYSBI obsahuje sodík“).
 - V tobolce: želatina, oxid titaničitý (E 171), indigokarmín (E 132).
 - V potiskovém inkoustu: šelak, povidon K 17, oxid titaničitý (E 171).

Jak přípravek PROCYSBI vypadá a co obsahuje toto balení

- Přípravek PROCYSBI 25 mg se dodává v podobě enterosolventních tvrdých tobolek modré barvy (velikosti 15,9 × 5,8 mm). Světle modré víčko tobolky je opatřeno bílým potiskem s logem společnosti PRO a světle modré tělo tobolky je opatřeno bílým potiskem „25 mg“. Bílá plastová lahvička obsahuje 60 tobolek. Má dětský bezpečnostní uzávěr s fóliovým krytem. Lahvička obsahuje dva plastové válečky, které zajišťují dodatečnou ochranu před vlhkostí a vzduchem.
- Přípravek PROCYSBI 75 mg se dodává v podobě enterosolventních tvrdých tobolek modré barvy (velikosti 21,7 × 7,6 mm). Tmavě modré víčko tobolky je opatřeno bílým potiskem s logem společnosti PRO a světle modrá spodní část tobolky je opatřena bílým potiskem „75 mg“. Bílá plastová lahvička obsahuje 250 tobolek. Má dětský bezpečnostní uzávěr s fóliovým krytem. Lahvička obsahuje tři plastové válečky, které zajišťují dodatečnou ochranu před vlhkostí a vzduchem.
- Nechte tyto válečky v lahvičce během jejího používání. Po použití lze tyto válečky zlikvidovat společně s lahvičkou.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

PROCYSBI 75 mg enterosolventní granule PROCYSBI 300 mg enterosolventní granule

merkaptamin (ve formě merkaptamin-ditartarátu)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek PROCYSBI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PROCYSBI užívat
3. Jak se přípravek PROCYSBI užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek PROCYSBI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek PROCYSBI a k čemu se používá

Přípravek PROCYSBI obsahuje léčivou látku merkaptamin a užívá se k léčbě nefropatické cystinózy u dětí a dospělých. Cystinóza je nemoc ovlivňující způsob, jakým tělo pracuje. Dochází při ní k abnormálnímu hromadění aminokyseliny cystinu v různých tělesných orgánech, jako jsou ledviny, oči, svaly, slinivka břišní a mozek. Hromadění cystinu způsobuje poškození ledvin a vylučování nadměrného množství glukózy, bílkovin a elektrolytů. V různém věku bývají postiženy různé orgány.

Přípravek PROCYSBI je lék, který reaguje s cystinem a snižuje jeho hladinu v buňkách. Léčba merkaptaminem má být zahájena ihned po potvrzení diagnózy cystinózy, aby byl zajištěn maximální přínos této léčby.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek PROCYSBI užívat

Neužívejte přípravek PROCYSBI

- jestliže jste alergický(á) na merkaptamin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na penicilamin (ne na penicilin, ale lék určený k léčbě Wilsonovy choroby).
- jestliže kojíte.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku PROCYSBI se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Jelikož perorálně (ústí) podávaný merkaptamin nezabraňuje ukládání krystalů cystinu v oku, musíte pokračovat v používání očních kapek s merkaptaminem, jak Vám předepsal Váš lékař.
- U pacientů léčených vysokými dávkami merkaptaminu se mohou objevit závažné kožní léze. Lékař bude pravidelně kontrolovat stav Vaší kůže a kostí a v případě potřeby Vám sníží dávku nebo léčbu přeruší (viz bod 4).

- U pacientů užívajících merkaptamin se mohou objevit žaludeční a střevní vředy a krvácení (viz bod 4).
- Při užívání merkaptaminu se mohou objevit další střevní příznaky zahrnující pocit na zvracení, zvracení, nechutenství a bolest břicha. Pokud se objeví, může Vám lékař změnit dávku nebo léčbu přerušit.
- Pokud se u Vás objeví neobvyklé břišní příznaky nebo změny břišních příznaků, poradte se se svým lékařem.
- Při užívání merkaptaminu se mohou objevit epileptické záchvaty, únava, ospalost, deprese a poruchy mozku (encefalopatie). Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, sdělte to svému lékaři, který Vám upraví dávku.
- Při užívání merkaptaminu se může objevit abnormální funkce jater nebo snížený počet bílých krvinek (leukopenie). Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat krevní obraz a jaterní funkce.
- Lékař Vás bude kontrolovat s ohledem na příznaky benigní intrakraniální hypertenze (neboli pseudotumoru cerebri [PTC]) a/nebo otoku očního nervu (edému papily) spojené s léčbou merkaptaminem. Budete pravidelně podstupovat oční vyšetření k identifikaci těchto stavů, neboť jejich včasná léčba může zabránit ztrátě zraku.

Další léčivé přípravky a přípravek PROCYSBI

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Pokud Vám lékař předepíše bikarbonát, neužívejte ho ve stejnou dobu jako přípravek PROCYSBI; vezměte si ho alespoň jednu hodinu před nebo jednu hodinu po tomto léčivém přípravku.

Přípravek PROCYSBI s jídlem a pitím

Nejméně 1 hodinu před užitím a 1 hodinu po užití přípravku PROCYSBI se snažte vyhnout pokrmům, které jsou bohaté na tuky nebo bílkoviny, i jakémukoli jídlu nebo pití, které by mohlo snížit kyselost prostředí v žaludku, jako je mléko nebo jogurt. Není-li to možné, můžete sníst malé množství (asi 100 gramů) jídla (nejlépe sacharidů, například chléb, těstoviny nebo ovoce) během jedné hodiny před užitím přípravku PROCYSBI nebo po něm.

Viz také bod 3, „Jak se přípravek PROCYSBI užívá – Způsob podání“.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek byste neměla užívat, pokud jste těhotná, zejména během prvního trimestru (první 3 měsíce) těhotenství. Před zahájením léčby byste měla mít těhotenský test s negativním výsledkem a v průběhu léčby používejte vhodnou metodu antikoncepce. Jste-li žena, která plánuje těhotenství, nebo pokud otěhotníte, vyhledejte okamžitě svého lékaře kvůli informaci o ukončení léčby tímto přípravkem, neboť pokračování v léčbě může poškodit nenarozené dítě.

Neužívejte tento léčivý přípravek, jestliže kojíte (viz bod 2 „Neužívejte přípravek PROCYSBI“).

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento léčivý přípravek může způsobovat určitou ospalost. Při zahájení léčby neřidte, neobsluhujte stroje nebo neprovádějte nebezpečné činnosti, dokud nebudete vědět, jak na Vás tento přípravek působí.

Přípravek PROCYSBI obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek PROCYSBI užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku pro Vás nebo pro Vaše dítě bude záviset na Vašem věku nebo na věku Vašeho dítěte a na Vaší tělesné hmotnosti nebo tělesné hmotnosti Vašeho dítěte. Cílová udržovací dávka je 1,3 g/m²/den.

Schéma dávkování

Užívejte tento léčivý přípravek dvakrát denně, každých 12 hodin. Aby byl pro Vás tento přípravek co nejvíce přínosný, snažte se vyhnout konzumaci jídla a mléčných výrobků alespoň 1 hodinu před užitím přípravku PROCYSBI a 1 hodinu po něm. Není-li to možné, můžete sníst malé množství (asi 100 gramů) jídla (nejlépe sacharidů, například chléb, těstoviny nebo ovoce) během jedné hodiny před užitím přípravku PROCYSBI nebo po něm.

Je důležité, abyste přípravek PROCYSBI užíval(a) po celou dobu stejným způsobem.

Nezvyšujte ani nesnižujte dávku přípravku bez souhlasu svého lékaře.

Celková obvyklá dávka nemá být vyšší než 1,95 g/m²/den.

Délka léčby

V léčbě přípravkem PROCYSBI se má pokračovat po celý život, podle pokynů Vašeho lékaře.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek se užívá pouze ústy.

Sáček musí být použit pouze jednou.

Aby tento léčivý přípravek účinkoval správně, musíte udělat následující:

Otevřete sáček a nasypejte všechny granule do jídla (např. jablečného pyré nebo ovocné marmelády) a snězte jej nebo podejte sondami nebo zamíchejte do kyselého nápoje (např. pomerančové šťávy nebo jakékoli kyselé šťávy) nebo vody. Granule nedrťte ani nežvýkejte.

Smíchání s jídlem

Otevřete sáček a jeho obsah vysypte na přibližně 100 gramů jídla, jako je jablečné pyré nebo ovocná marmeláda. Granule jemně zamíchejte do měkkého jídla, čímž vznikne směs granulí a jídla. Snězte celé množství této směsi. Pak vypijte 250 ml kyselé tekutiny (jako je ovocná šťáva nebo jakákoli kyselá ovocná šťáva) nebo vody pro snazší spolknutí směsi.

Pokud směs nesníte okamžitě, můžete ji uchovávat v chladničce (2 °C–8 °C) od doby přípravy do doby podání a můžete ji sníst během 2 hodin od přípravy. Žádnou směs neuchovávejte déle než 2 hodiny.

Podávání vyživovací sondy

Otevřete sáček a vysypte granule na přibližně 100 gramů jablečného pyré nebo ovocné marmelády. Obsah jemně zamíchejte do měkkého jídla, čímž vznikne směs granulí a měkkého jídla. Směs podejte pomocí gastrostomické sondy, nazogastrické sondy nebo gastrostomické či jejunostomické sondy pomocí stříkačky s katérovým zakončením. Před podáním přípravku PROCYSBI: Uvolněte knoflík G-sondy a připojte vyživovací sondu. Propláchněte knoflík 5 ml vody, aby se vyčistil. Natáhněte směs do stříkačky. Pro použití s vyživovací sondou pro přímé nebo bolusové podání je doporučen maximální objem 60 ml směsi ve stříkačce s katérovým zakončením. Zasuňte stříkačku obsahující směs přípravku PROCYSBI/jablečného pyré/ovocné marmelády do otvoru ve vyživovací sondě a úplně ji směsí naplňte; mírný tlak na stříkačku a udržování vyživovací sondy ve vodorovné poloze při podávání může zabránit problémům s ucpaním. Aby se těmto problémům předešlo, doporučuje se použít viskózní pokrmy, jako je jablečné pyré nebo ovocná marmeláda, a to rychlostí přibližně 10 ml každých 10 sekund, dokud není stříkačka zcela prázdná. Opakujte výše uvedený krok, dokud není podána celá směs. Po podání přípravku PROCYSBI natáhněte do jiné stříkačky 10 ml ovocné šťávy nebo vody a propláchněte G-sondu tak, aby v ní neulpěly žádné zbytky přípravku PROCYSBI a směsi jídla.

Pokud směs nezkonzumujete okamžitě, můžete ji uchovat v chladničce (2 °C–8 °C) od doby přípravy do doby podání a můžete ji sníst během 2 hodin od přípravy. Žádnou směs neuchovávejte déle než 2 hodiny.

Úplné pokyny k tomu, jak správně přípravek podávat vyživovací sondou, nebo pokud budete mít potíže s ucpáváním sond, Vám poskytne dětský lékař.

Smíchání s pomerančovou šťávou, s jakoukoli kyselou ovocnou šťávou či s vodou

Otevřete sáček a vysypte granule asi do 100 až 150 ml kyselé ovocné šťávy (např. pomerančové šťávy nebo jakékoli kyselé šťávy) nebo vody. Nápojovou směs přípravku PROCYSBI jemně míchejte po dobu 5 minut, a to buď v šálku, nebo protřepáním v zakrytém hrnečku (např. v hrníčku s pítkem) a směs vypijte.

Pokud směs nevypijete okamžitě, můžete ji uchovat v chladničce (2 °C–8 °C) od doby přípravy do doby podání a můžete ji vypít během 30 minut od přípravy. Žádnou směs neuchovávejte déle než 30 minut.

Podávání nápojové směsi perorální stříkačkou

Natáhněte nápojovou směs do dávkovací stříkačky a podejte ji přímo do úst.

Pokud směs nezkonzumujete okamžitě, můžete ji uchovat v chladničce (2 °C–8 °C) od doby přípravy do doby podání a můžete ji vypít během 30 minut od přípravy. Žádnou směs neuchovávejte déle než 30 minut.

Lékař Vám může kromě merkaptaminu doporučit nebo předepsat ještě jeden nebo více doplňků užívaných k náhradě důležitých elektrolytů, které se ztrácí ledvinami. Je důležité užívat tyto doplňky přesně podle pokynů. Pokud se vynechá několik dávek těchto doplňků, případně pokud se objeví slabost nebo ospalost, poradte se se svým lékařem.

Aby bylo možné určit správnou dávku přípravku PROCYSBI, jsou nutné pravidelné krevní testy, které měří obsah cystinu v bílých krvinkách a/nebo koncentraci merkaptaminu v krvi. Objednejte se nebo Vás lékař na tyto krevní testy objedná. Tyto testy musí být provedeny 12,5 hodiny po večerní dávce, tedy 30 minut po podání následující ranní dávky. K tomu, aby Vám lékař mohl správně upravit dávky těchto doplňků, jsou rovněž nezbytná pravidelná vyšetření krve a moči, která stanoví hladiny důležitých elektrolytů v těle.

Jestliže jste užil(a) více přípravku PROCYSBI, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku, než jste měl(a), okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo nemocniční pohotovost. Můžete být ospalý(á).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek PROCYSBI

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku, vezměte si ji co nejdříve. Pokud však do další dávky zbývají jen 4 hodiny nebo méně, chybějící dávku si již neberte a vraťte se k pravidelnému dávkovacímu režimu.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže zaznamenáte následující nežádoucí účinky, ihned o tom informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru – můžete potřebovat akutní lékařské ošetření:

- Závažná alergická reakce (pozorována méně často): vyhledejte lékařskou pohotovost, jestliže se u Vás projeví jakýkoli z těchto příznaků alergické reakce: kopřivka, potíže s dýcháním, otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla.

Pokud se objeví kterýkoli následujících nežádoucích účinků, obraťte se ihned na svého lékaře. Některé z těchto nežádoucích účinků jsou závažné, a proto požádejte svého lékaře, aby Vám vysvětlil jejich varovné příznaky.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- Kožní vyrážka: pokud se u Vás objeví kožní vyrážka, ihned to řekněte lékaři. Může být nutné léčbu přípravkem PROCYSBI dočasně přerušit, dokud vyrážka nezmizí. Je-li vyrážka závažná, může Vám lékař léčbu merkaptaminem ukončit.
- Abnormální funkce jater ve výsledcích krevních testů. Lékař bude Vaše jaterní funkce kontrolovat.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- Kožní léze, kostní léze a problémy s klouby: léčba vysokými dávkami merkaptaminu může způsobit rozvoj kožních lézí. Mezi ně patří kožní strie (kožní pajizévky), poranění kostí (například zlomeniny), deformity kostí a problémy s klouby. Během užívání tohoto přípravku si kontrolujte stav kůže. Jakékoli změny oznamte svému lékaři. Lékař Vás bude kvůli těmto problémům kontrolovat.
- Nízký počet bílých krvinek. Lékař Vás bude kontrolovat.
- Příznaky centrální nervové soustavy: U některých pacientů užívajících merkaptamin se mohou rozvinout epileptické záchvaty, deprese a ospalost (nadměrná ospalost). Informujte svého lékaře, pokud se tyto příznaky objeví.
- Problémy s žaludkem a střevy (gastrointestinální problémy): u pacientů užívajících merkaptamin se objevily vředy a krvácení. Pokud se u Vás vyskytnou bolesti břicha nebo zvracení krve, okamžitě to sdělte svému lékaři.
- V souvislosti s užíváním merkaptaminu byla hlášena benigní intrakraniální hypertenze, rovněž nazývaná pseudotumor mozku. To je stav, při němž je v tekutině obklopující mozek vysoký tlak. Jestliže se u Vás během užívání přípravku PROCYSBI objeví jakýkoli z následujících příznaků, okamžitě to sdělte svému lékaři: zvonění nebo „hučení“ v uších, závratě, dvojité vidění, rozmazané vidění, ztráta zraku, bolest za okem nebo bolest při pohybech oka. Lékař Vám bude provádět pravidelně oční vyšetření, aby se tento problém včas odhalil a léčil. Snižuje se tím možnost ztráty zraku.

Ostatní níže uvedené nežádoucí účinky jsou uvedeny s odhadem četnosti, s jakou se mohou při užívání přípravku PROCYSBI vyskytnout.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- pocit na zvracení
- zvracení
- nechutenství
- průjem
- horečka
- pocit ospalosti

Časté nežádoucí účinky:

- bolest hlavy
- onemocnění mozku (encefalopatie)
- bolest břicha
- trávicí potíže (dyspepsie)
- nepříjemný zápach dechu a těla
- pálení žáhy
- únava

Méně časté nežádoucí účinky:

- bolest nohou
- skolióza (vybočení páteře)
- křehkost kostí
- změna barvy vlasů
- epileptické záchvaty
- nervozita
- halucinace
- účinek na ledviny projevující se otokem končetin a přírůstkem tělesné hmotnosti

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek PROCYSBI uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a sáčku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte sáčky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Neotevřené sáčky lze po jedno období nepřesahující 4 měsíce uchovávat mimo chladničku při teplotě do 25 °C. Poté se musí přípravek zlikvidovat.

Sáček je určen pouze pro jednorázové použití.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek PROCYSBI obsahuje

- Léčivou látkou je merkaptamin (ve formě merkaptamin-ditartarátu).
PROCYSBI 75 mg enterosolventní granule
Jeden sáček enterosolventních granulí obsahuje 75 mg merkaptaminu.

PROCYSBI 300 mg enterosolventní granule

Jeden sáček enterosolventních granulí obsahuje 300 mg merkaptaminu.

- Dalšími složkami jsou: mikrokrytalická celulóza, kopolymer kyseliny methakrylové a ethylakrylátu, hypromelóza, mastek, triethyl-citrát, natrium-lauryl-sulfát (viz bod „Přípravek PROCYSBI obsahuje sodík“).

Jak přípravek PROCYSBI vypadá a co obsahuje toto balení

- Přípravek PROCYSBI 75 mg se dodává v podobě bílých až téměř bílých enterosolventních granulí v sáčku. Balení obsahuje 120 sáčků.
- Přípravek PROCYSBI 300 mg se dodává v podobě bílých až téměř bílých enterosolventních granulí v sáčku. Balení obsahuje 120 sáčků.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Česká republika

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.