

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PROCYSBI 25 mg cápsulas duras gastroresistentes
PROCYSBI 75 mg cápsulas duras gastroresistentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

PROCYSBI 25 mg cápsula dura gastroresistente

Cada cápsula dura gastroresistente contiene 25 mg de cisteamina (en forma de bitartrato de mercaptamina)

PROCYSBI 75 mg cápsula dura gastroresistente

Cada cápsula dura gastroresistente contiene 75 mg de cisteamina (en forma de bitartrato de mercaptamina)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura gastroresistente.

PROCYSBI 25 mg cápsula dura gastroresistente

Cápsulas duras de tamaño 3 (15,9 x 5,8 mm) de color azul claro con «25 mg» impreso en tinta blanca y cápsula de cierre de color azul claro con la impresión del logo «PRO» en tinta blanca.

PROCYSBI 75 mg cápsula dura gastroresistente

Cápsulas duras de tamaño 0 (21,7 x 7,6 mm) de color azul claro con «75 mg» impreso en tinta blanca y cápsula de cierre de color azul oscuro con la impresión del logo «PRO» en tinta blanca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

PROCYSBI está indicado para el tratamiento de la cistinosis nefropática diagnosticada. La cisteamina reduce la acumulación de cistina en determinadas células (leucocitos, músculos y células hepáticas) de los pacientes con cistinosis nefropática y, cuando el tratamiento se inicia precozmente, retrasa la aparición de la insuficiencia renal.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con PROCYSBI se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la cistinosis.

Para obtener el máximo beneficio, el tratamiento con cisteamina se debe iniciar inmediatamente una vez confirmado el diagnóstico (es decir, cistina leucocitaria elevada).

Posología

La concentración de cistina leucocitaria se puede medir mediante una serie de técnicas diferentes, como subgrupos leucocitarios específicos (p. ej., análisis de granulocitos) o el análisis leucocitario mixto, con distintos valores objetivo para cada análisis. Los profesionales sanitarios deben consultar

los objetivos terapéuticos específicos para cada análisis facilitados por los laboratorios de análisis individuales a la hora de tomar decisiones sobre el diagnóstico y la posología de PROCYSBI en los pacientes con cistinosis. Por ejemplo, el objetivo terapéutico es mantener los niveles de cistina en los leucocitos por debajo de 1 nmol de hemicistina/mg de proteína (cuando la medición se realice utilizando el análisis leucocitario mixto), 30 minutos después de la administración. En los pacientes tratados con una dosis estable de PROCYSBI y que no disponen de facilidad de acceso a un centro adecuado para medir sus concentraciones leucocitarias de cistina, el objetivo de la terapia debe consistir en mantener una concentración de cisteamina plasmática superior a 0,1 mg/l, 30 minutos después de administrada la dosis.

Tiempo de medición: PROCYSBI se debe administrar cada 12 horas. Los niveles de cistina leucocitaria y/o de cisteamina plasmática se determinarán 12,5 horas después de la dosis administrada la noche del día anterior y, por lo tanto, 30 minutos después de la dosis matutina administrada.

Transferencia de pacientes tratados con cápsulas duras de bitartrato de cisteamina de liberación inmediata

Los pacientes con cistinosis tratados con bitartrato de cisteamina de liberación inmediata pueden pasar a recibir una dosis diaria total de PROCYSBI igual a la dosis diaria total precedente de bitartrato de cisteamina de liberación inmediata. La dosis total diaria se debe dividir por dos y administrarse cada 12 horas. La dosis máxima recomendada de cisteamina es de 1,95 g/m²/día. No está recomendado el uso de dosis superiores a 1,95 g/m²/día (ver sección 4.4).

En estos pacientes se realizarán determinaciones de los niveles de cistina leucocitaria a las 2 semanas y, posteriormente, cada 3 meses para evaluar la dosis óptima como se ha descrito anteriormente.

Pacientes adultos recién diagnosticados

En los pacientes adultos recientemente diagnosticados, las dosis iniciales serán de 1/6 a 1/4 de la dosis de mantenimiento prevista de PROCYSBI. La dosis de mantenimiento prevista es 1,3 g/m²/día en dos dosis divididas administradas cada 12 horas (ver tabla 1 a continuación). La dosis se debe aumentar si la tolerancia es adecuada y si el nivel de cistina leucocitaria permanece > 1 nmol de hemicistina/mg de proteína (cuando la medición se realice utilizando el análisis leucocitario mixto). La dosis máxima recomendada de cisteamina es de 1,95 g/m²/día. No está recomendado el uso de dosis superiores a 1,95 g/m²/día (ver sección 4.4).

Los valores objetivo facilitados en la Ficha Técnica se determinan utilizando el análisis leucocitario mixto. Es de reseñar que los objetivos terapéuticos para la reducción de la cistina son específicos para cada análisis y los diferentes análisis tienen objetivos terapéuticos específicos. Por lo tanto, los profesionales sanitarios deben consultar los objetivos terapéuticos específicos para cada análisis facilitados por los laboratorios de análisis individuales.

Población pediátrica recién diagnosticada

La dosis de mantenimiento prevista de 1,3 g/m²/día se puede calcular remitiéndose a la siguiente tabla siguiente, en la cual se toman en consideración el área superficial y el peso.

Tabla 1: Dosis recomendada

| Peso en kilogramos | Dosis recomendada en mg cada 12 horas* |
|---------------------------|---|
| 0–5 | 200 |
| 5–10 | 300 |
| 11–15 | 400 |
| 16–20 | 500 |
| 21–25 | 600 |
| 26–30 | 700 |
| 31–40 | 800 |

| Peso en kilogramos | Dosis recomendada en mg cada 12 horas* |
|---------------------------|---|
| 41–50 | 900 |
| > 50 | 1 000 |

*Puede ser necesaria una dosis más alta para alcanzar la concentración objetivo de cistina leucocitaria.

No está recomendado el uso de dosis superiores a 1,95 g/m²/día.

Omisión de la dosis

Si se ha olvidado tomar una dosis, se debe tomar lo antes posible. Si faltan menos de cuatro horas para la siguiente dosis, se debe saltar la dosis olvidada y volver al esquema normal. No se debe tomar una dosis doble.

Poblaciones especiales

Pacientes con escasa tolerabilidad

Los pacientes con peor tolerabilidad siguen recibiendo beneficios significativos si los niveles de cistina leucocitaria son 2 nmol de hemicistina/mg de proteína (cuando la medición se realice utilizando el análisis leucocitario mixto). La dosis de cisteamina se puede incrementar hasta un máximo de 1,95 g/m²/día para obtener este nivel. La dosis de 1,95 g/m²/día de bitartrato de cisteamina de liberación inmediata se ha asociado a un incremento de la tasa de suspensiones del tratamiento por intolerancia y a una mayor incidencia de acontecimientos adversos. Si inicialmente la cisteamina es mal tolerada debido a síntomas gastrointestinales (GI) o por exantemas cutáneos transitorios, se deberá suspender temporalmente el tratamiento y reinstaurarlo en una dosis inferior, para ir aumentándola gradualmente hasta alcanzar la dosis adecuada (ver sección 4.4).

Pacientes en diálisis o trasplantados

Ocasionalmente se ha apreciado que ciertas formas de cisteamina son peor toleradas en los pacientes dializados (es decir, comportan un mayor número de efectos adversos). Se recomienda una monitorización estricta de los niveles leucocitarios de cistina en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal

Por lo general no se requieren ajustes de dosis; sin embargo, se deben monitorizar los niveles de cistina leucocitaria.

Pacientes con insuficiencia hepática

Por lo general no se requieren ajustes de dosis; sin embargo, deben controlar los niveles de cistina leucocitaria.

Forma de administración

Vía oral.

Este medicamento se puede administrar ingiriendo las cápsulas intactas, así como espolvoreando el contenido de las cápsulas (esferas con recubrimiento entérico) sobre los alimentos o a través de una sonda de alimentación gástrica.

No machacar ni masticar las cápsulas o su contenido.

Administración con alimentos

El bitartrato de cisteamina se puede administrar con un zumo de fruta ácida o con agua.

El bitartrato de cisteamina no se debe administrar con alimentos ricos en grasas o proteínas ni con alimentos congelados como, por ejemplo, helado. Los pacientes intentarán evitar regularmente los alimentos y los productos lácteos durante al menos una hora antes y una hora después de ingerir PROCYSBI. Si no es posible ayunar durante este periodo, será tolerable comer una cantidad pequeña (~100 gramos) de alimentos (preferentemente hidratos de carbono) durante la hora anterior y posterior a la administración de PROCYSBI. Es importante administrar la dosis de PROCYSBI en función de la ingesta de alimentos de un modo constante y reproducible en el tiempo (ver sección 5.2.).

En los niños que presentan riesgo de aspiración, en edad equivalente o inferior a 6 años, se abrirán las cápsulas duras y se esparcirá su contenido sobre los alimentos o líquidos indicados en la sección 6.6.

Para consultar las instrucciones sobre el medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, cualquier forma de cisteamina (mercaptamina) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a la penicilamina.
- Lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda el uso de dosis superiores a 1,95 g/m²/día (ver sección 4.2).

No está demostrado que la cisteamina oral prevenga el depósito de cristales de cistina en el ojo. Por consiguiente, cuando se utilice una solución oftálmica de cisteamina para este fin, su uso debe ser continuado.

Si se ha diagnosticado o se planifica un embarazo, se debe reconsiderar cuidadosamente el tratamiento y se debe informar al paciente sobre el posible riesgo teratogénico de la cisteamina (ver sección 4.6).

No se deben administrar cápsulas enteras de PROCYSBI a niños menores de aproximadamente 6 años de edad debido al riesgo de aspiración (ver sección 4.2).

Efectos dermatológicos

Se han señalado lesiones cutáneas graves en pacientes tratados con dosis elevadas de bitartrato de cisteamina de liberación inmediata u otras sales de cisteamina que han respondido a una reducción de la dosis de cisteamina. Los médicos vigilarán periódicamente la piel y los huesos de los pacientes a los que se administra cisteamina.

Si se manifiestan anormalidades óseas o cutáneas, se reducirá o suspenderá la dosis de cisteamina. Se podrá reanudar el tratamiento a una dosis menor bajo supervisión estricta y, a continuación, se irá ajustando lentamente hasta llegar a la dosis terapéutica adecuada (ver sección 4.2). Si se produce un exantema cutáneo grave, por ejemplo eritema multiforme ampolloso o necrólisis epidérmica tóxica, no se volverá a administrar cisteamina (ver sección 4.8).

Efectos gastrointestinales

Se han notificado úlceras y hemorragias gastrointestinales en pacientes tratados con bitartrato de cisteamina de liberación inmediata. Los médicos deberán permanecer alerta en relación con signos de ulceración y hemorragia, e informarán a los pacientes y/o tutores sobre los signos y síntomas de toxicidad gastrointestinal grave y las medidas que se deberán adoptar si se producen.

Se han asociado con el uso de cisteamina síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal.

En estenosis ileocecales y del colon (colonopatía fibrosante) se describieron primero en pacientes con fibrosis quística tratados con dosis altas de enzimas pancreáticas en forma de comprimidos con un recubrimiento entérico de copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1), uno de los excipientes de PROCYSBI. Como precaución, ante síntomas abdominales inusuales o cambios en los mismos se deberá acudir al médico para excluir la posibilidad de colonopatía fibrosante.

Sistema nervioso central (SNC)

Se han asociado al uso de cisteamina síntomas del SNC, como convulsiones, letargia, somnolencia, depresión y encefalopatía. Si aparecen síntomas del SNC se evaluará cuidadosamente al paciente y se ajustará la dosis en caso necesario. Los pacientes no realizarán actividades potencialmente peligrosas hasta conocer los efectos de la cisteamina sobre sus capacidades mentales (ver sección 4.7).

Leucopenia y función hepática anormal

En ocasiones se ha asociado el uso de cisteamina a leucopenia reversible y función hepática anormal. Por tanto, se deberán controlar el hemograma y la función hepática.

Hipertensión intracraneal benigna

Se han notificado casos de hipertensión intracraneal benigna (o pseudotumor cerebral (PTC)) y/o edema papilar asociado al tratamiento con bitartrato de cisteamina que se ha resuelto con el añadido de diuréticos (experiencia de poscomercialización con el bitartrato de cisteamina de liberación inmediata). Los médicos instruirán a los pacientes para que notifiquen cualquiera de los síntomas siguientes: dolor de cabeza, acúfenos, mareos, náuseas, diplopía, visión borrosa, pérdida de visión, dolor en la parte posterior del ojo o dolor al mover el ojo. Es preciso realizar exploraciones oculares periódicas para identificar este trastorno lo antes posible e instaurar el tratamiento para evitar la pérdida de visión.

PROCYSBI contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se puede descartar que la cisteamina sea un inductor clínicamente relevante de las enzimas de CYP, inhibidor de P-gp y BCRP a nivel intestinal e inhibidor de los transportadores de captación hepática (OATP1B1, OATP1B3 y OCT1).

Administración junto con reposición de electrolitos y minerales

La cisteamina se puede administrar junto con los suplementos de electrolitos y de minerales necesarios para el tratamiento del síndrome de Fanconi, así como con vitamina D y hormonas tiroideas. Se deberá administrar bicarbonato al menos una hora antes o una hora después de PROCYSBI para evitar la posible liberación prematura de la cisteamina.

En algunos pacientes se han administrado indometacina y cisteamina de forma concomitante. En los pacientes sometidos a trasplante renal, se han utilizado tratamientos para prevenir el rechazo junto con la cisteamina.

La administración conjunta del inhibidor de la bomba de protones omeprazol y PROCYSBI *in vivo* no ha demostrado ningún efecto sobre la exposición al bitartrato de cisteamina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe informar a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo de teratogenicidad y se les debe indicar que utilicen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento se debe confirmar una prueba de embarazo negativa.

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de cisteamina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluida teratogénesis (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo para los seres humanos. Se desconoce asimismo el efecto sobre el embarazo de la cistinosis no tratada. Por tanto, no se debe utilizar bitartrato de cisteamina durante el embarazo, en particular durante el primer trimestre, a no ser que sea claramente necesario (ver sección 4.4).

Si se ha diagnosticado o se planea un embarazo, se debe reconsiderar de manera cuidadosa el tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si la cisteamina se excreta en la leche materna. No obstante, debido a los resultados de los estudios con animales en madres en periodo de lactancia y neonatos (ver sección 5.3), el uso de PROCYSBI en mujeres lactantes está contraindicado (ver sección 4.3).

Fertilidad

Se han observado efectos sobre la fertilidad en estudios realizados en animales (ver sección 5.3). Se ha notificado azoospermia en pacientes masculinos con cistinosis.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la cisteamina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

La cisteamina puede provocar somnolencia. Cuando se inicie el tratamiento, los pacientes no deben realizar actividades potencialmente peligrosas hasta conocer los efectos del medicamento en cada individuo.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Para la formulación de liberación inmediata de bitartrato de cisteamina, cabe esperar que aproximadamente el 35% de los pacientes presenten reacciones adversas. Estas afectan principalmente al aparato gastrointestinal y al sistema nervioso central. Cuando estas reacciones se observen al comienzo del tratamiento, para mejorar la tolerabilidad se recomienda suspender temporalmente la administración del mismo y, posteriormente, reiniciarlo progresivamente.

En los estudios clínicos realizados con voluntarios sanos, las reacciones adversas más frecuentes fueron síntomas gastrointestinales muy habituales (16%) y se produjeron principalmente como episodios aislados de gravedad leve o moderada. El perfil de reacciones adversas en individuos sanos fue similar al observado en los pacientes, por lo que se refiere a los trastornos gastrointestinales (diarrea y dolor abdominal).

Tabla de reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Reacciones adversas

| Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA | Frecuencia: reacción adversa |
|---|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | <i>Poco frecuente:</i> leucopenia |
| Trastornos del sistema inmunológico | <i>Poco frecuente:</i> reacción anafiláctica |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | <i>Muy frecuente:</i> anorexia |
| Trastornos psiquiátricos | <i>Poco frecuentes:</i> nerviosismo, alucinaciones |
| Trastornos del sistema nervioso | <i>Frecuentes:</i> cefalea, encefalopatía |
| | <i>Poco frecuentes:</i> somnolencia, convulsiones |
| Trastornos gastrointestinales | <i>Muy frecuentes:</i> vómitos, náuseas, diarrea |
| | <i>Frecuentes:</i> dolor abdominal, mal aliento, dispepsia, gastroenteritis |
| | <i>Poco frecuentes:</i> úlcera gastrointestinal |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | <i>Frecuentes:</i> olor cutáneo desagradable, erupción |
| | <i>Poco frecuentes:</i> Cambios de coloración del cabello, estrías en la piel, piel frágil (seudotumor moluscoide en los codos) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | <i>Poco frecuentes:</i> hiperlaxitud articular, dolor de pierna, genu valgum, osteopenia, fractura por compresión, escoliosis |
| Trastornos renales y urinarios | <i>Poco frecuentes:</i> síndrome nefrótico |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | <i>Muy frecuentes:</i> letargo, fiebre |
| | <i>Frecuentes:</i> astenia |
| Exploraciones complementarias | <i>Frecuentes:</i> anomalías de la función hepática |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Experiencia en estudios clínicos con PROCYSBI

En los estudios clínicos de comparación de PROCYSBI con el bitartrato de cisteamina de liberación inmediata, un tercio de los pacientes presentaron trastornos GI muy frecuentes (náuseas, vómitos, dolor abdominal). También se observaron trastornos frecuentes del sistema nervioso (dolor de cabeza, somnolencia y letargo) y trastornos generales frecuentes (astenia).

Experiencia poscomercialización con bitartrato de cisteamina de liberación inmediata

Con el bitartrato de cisteamina de liberación inmediata se han notificado hipertensión intracraneal benigna (o pseudotumor cerebral (PTC)) con edema papilar, lesiones cutáneas, pseudotumores moluscosides, estrías en la piel y fragilidad de la piel; hiperlaxitud articular, dolor de piernas, deformidad de rodilla, osteopenia, fracturas por compresión y escoliosis (ver sección 4.4.).

Se han descrito dos casos de síndrome nefrótico en los 6 meses siguientes al comienzo del tratamiento con recuperación progresiva tras la suspensión del mismo. La histología mostró una glomerulonefritis membranosa en el injerto renal en un caso y nefritis intersticial de hipersensibilidad en el otro.

Se han notificado algunos casos de síndrome tipo Ehlers-Danlos fundamentalmente en los codos de niños tratados de forma crónica con altas dosis de diversos preparados de cisteamina (clorhidrato de cisteamina o cistamina o bitartrato de cisteamina) la mayoría por encima de la dosis máxima de 1,95 g/m²/día. En algunos casos, estas lesiones cutáneas estaban asociadas a estrías en la piel y trastornos óseos observados por primera vez durante un examen radiográfico. Los trastornos óseos que se comunicaron fueron deformidad de rodilla, dolor de pierna e hiperlaxitud articular, osteopenia, fractura por compresión y escoliosis. En los pocos casos en los que se realizó un estudio

histopatológico de la piel, los resultados sugirieron angioendoteliomatosis. Un paciente murió posteriormente de isquemia cerebral aguda con una importante vasculopatía. En algunos pacientes, las lesiones cutáneas en los codos remitieron después de reducir la dosis de cisteamina (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Una sobredosis de cisteamina puede provocar un letargo progresivo.

En el caso de sobredosificación, se deberán mantener adecuadamente el sistema respiratorio y el sistema cardiovascular. No existe antídoto específico. Se desconoce si la cisteamina se elimina mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el tracto alimentario y el metabolismo, aminoácidos y derivados, código ATC: A16AA04.

La cisteamina es el aminotiol estable más simple y un producto de la degradación del aminoácido cisteína. La cisteamina participa en el interior de los lisosomas en una reacción de intercambio de tiol-disulfuro que convierte la cistina en cisteína y disulfuro mixto cisteína-cisteamina, compuestos que pueden salir del lisosoma en los pacientes con cistinosis.

Los individuos sanos y las personas heterocigotas para cistinosis tienen niveles de cistina leucocitaria < 0,2 y normalmente inferiores a 1 nmol de hemicistina/mg de proteína, respectivamente, cuando la medición se realice utilizando el análisis leucocitario mixto. Los individuos con cistinosis presentan elevaciones de la cistina leucocitaria por encima de 2 nmol de hemicistina/mg de proteína.

En estos pacientes se monitorizan los niveles de cistina leucocitaria para determinar la idoneidad de las dosis y se miden 30 minutos después de la dosis cuando están siendo tratados con PROCYSBI.

En un estudio pivotal de FC y FD, aleatorizado y cruzado de fase 3 (que fue también el primer estudio aleatorizado con bitartrato de cisteamina de liberación inmediata) se demostró que en estado estacionario, los pacientes tratados con PROCYSBI cada 12 horas (Q12H) mantenían una disminución comparable de los niveles de cistina leucocitaria frente al bitartrato de cisteamina de liberación inmediata cada 6 horas (Q6H). Se aleatorizaron cuarenta y tres (43) pacientes, veintisiete (27) niños (de edades comprendidas entre los 6 y los 12 años), quince (15) adolescentes (de edades comprendidas entre los 12 y los 21 años) y un (1) adulto con cistinosis y con función renal nativa basada en una estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG) (corregida por área de superficie corporal) > 30 ml/minuto/1,73 m². De estos cuarenta y tres (43) pacientes, dos (2) hermanos se retiraron al final del primer periodo cruzado debido a una cirugía previamente programada para uno (1) de ellos; cuarenta y un (41) pacientes completaron el protocolo. Dos (2) pacientes se excluyeron del análisis por protocolo debido a que sus niveles de cistina leucocitaria aumentaron por encima de 2 nmol/hemicistina/mg de proteína durante el periodo de tratamiento con bitartrato de cisteamina de liberación inmediata. En el análisis principal final de eficacia por protocolo se incluyó a treinta y nueve (39) pacientes.

Tabla 3: Comparación de los niveles de cistina leucocitaria tras la administración de bitartrato de cisteamina de liberación inmediata y PROCYSBI

| Población por protocolo (PP) (N = 39) | | |
|--|--|-------------|
| | Bitartrato de cisteamina de liberación inmediata | PROCYSBI |
| Niveles de cistina leucocitaria (Media de MC ± EE en nmol de hemicistina/mg de proteína* | 0,44 ± 0,05 | 0,51 ± 0,05 |
| Efecto del tratamiento (Media de MC ± EE; IC del 95,8%, valor p) | 0,08 ± 0,03; 0,01 a 0,15; < 0,0001 | |
| Población de todos los pacientes evaluables (ITT) (N = 41) | | |
| | Bitartrato de cisteamina de liberación inmediata | PROCYSBI |
| Niveles de cistina leucocitaria (Media CM ± EE en nmol de hemicistina/mg de proteína* | 0,74 ± 0,14 | 0,53 ± 0,14 |
| Efecto del tratamiento (Media de CC ± EE; IC del 95,8%, valor p) | -0,21 ± 0,14; -0,48 a 0,06; < 0,001 | |

*Medidos utilizando el análisis leucocitario mixto

Cuarenta de los cuarenta y un (40/41) pacientes que finalizaron el estudio pivotal de fase 3 entraron en un estudio prospectivo con PROCYSBI en régimen abierto durante el tiempo en el que su médico no pudo prescribirles PROCYSBI. En este estudio, los niveles de cistina leucocitaria medidos utilizando el análisis leucocitario mixto siempre estuvieron en promedio, bajo el control óptimo en < 1 nmol de hemicistina/mg de proteína. La tasa de filtración glomerular estimada (TFG) no presentó variaciones temporales para la población estudiada

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad relativa equivale aproximadamente a un 125% frente a la cisteamina de liberación inmediata.

La ingestión de alimentos reduce la absorción de PROCYSBI a 30 minutos antes de la dosis (disminución de aproximadamente un 35% en la exposición) y a los 30 minutos después de la dosis (disminución de aproximadamente un 16 o un 45% en la exposición para las cápsulas intactas y abiertas, respectivamente). La ingestión de alimentos dos horas después de la administración no afectó a la absorción de PROCYSBI.

Distribución

La agregación *in vitro* de la cisteamina a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, es de aproximadamente un 54 % y es independiente de la concentración del fármaco en plasma durante el intervalo terapéutico.

Biotransformación

Se ha apreciado que la eliminación de la cisteamina no modificada en la orina varía entre el 0,3% y 1,7% de la dosis diaria total en cuatro pacientes, la mayor parte excretada en forma de sulfato.

Los datos *in vitro* son indicativos de que es probable que el bitartrato de cisteamina sea metabolizado por múltiples enzimas del CYP, en particular CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1. En las condiciones experimentales, CYP2A6 y CYP3A4 no participaron en el metabolismo del bitartrato de cisteamina.

Eliminación

La semivida terminal del bitartrato de cisteamina es de aproximadamente 4 horas.

El bitartrato de cisteamina no presenta un efecto inhibitor de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4 *in vitro*.

In vitro: el bitartrato de cisteamina es un sustrato de P-gp y de OCT2, pero no un sustrato de BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 y OCT1. El bitartrato de cisteamina no es un inhibidor de OAT1, OAT3 y OCT2.

Poblaciones especiales

No se ha estudiado la farmacocinética del bitartrato de cisteamina en poblaciones especiales.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de genotoxicidad publicados para cisteamina, se ha notificado la inducción de aberraciones cromosómicas en líneas de células eucarióticas. Los ensayos específicos con cisteamina no presentaron ningún efecto mutagénico en el test de Ames ni ningún efecto clastogénico en el test de micronúcleos en el ratón. Se realizó un estudio de ensayo de mutación inversa en bacterias («test de Ames») con el bitartrato de cisteamina usado para PROCYSBI que no presentó ningún efecto mutagénico.

Los estudios de reproducción han demostrado la existencia de embriofetotoxicidad (resorciones y pérdidas posimplantación) en ratas con dosis de 100 mg/kg/día y en conejos con dosis de 50 mg/kg/día. Se han descrito efectos teratógenos en ratas con la administración de cisteamina durante el período de organogénesis con dosis de 100 mg/kg/día.

Esta dosis es equivalente a 0,6 g/m²/día en ratas, menos de la mitad de la dosis de mantenimiento clínico recomendada de cisteamina, es decir, 1,30 g/m²/día. Se apreció una reducción de la fertilidad en ratas con la dosis de 375 mg/kg/día, con la que se produjo un retraso del aumento de peso. A esta dosis también disminuyeron el aumento del peso y la supervivencia de las crías durante la lactancia. Las dosis elevadas de cisteamina deterioran la capacidad de las madres lactantes para alimentar a sus crías. Dosis únicas del fármaco inhiben la secreción de prolactina en animales.

La administración de cisteamina a ratas neonatas indujo cataratas.

Las dosis altas de cisteamina, por vía oral o parenteral, producen úlceras duodenales en ratones y ratas, pero no en monos. La administración experimental del fármaco produce la reducción de la somatostatina en diversas especies animales. Se desconocen las consecuencias de estos hechos en el uso clínico del fármaco.

No se han realizado estudios de carcinogénesis con las cápsulas duras gastroresistentes de bitartrato de cisteamina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas

celulosa microcristalina
copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1)
hipromelosa
talco

citrato de trietilo
laurilsulfato sódico

Cubierta de las cápsulas

gelatina
dióxido de titanio (E171)
índigo carmín (E132)

Tinta para impresión

goma shellac
povidona K-17
dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años
Periodo de validez después de abierto: 30 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la luz y la humedad.
Tras la apertura, no conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

PROCYSBI 25 mg cápsula dura gastroresistente

Frasco de HDPE blanco de 50 ml que contiene 60 cápsulas duras gastroresistentes con un cilindro desecante 2 en 1 y un cilindro de absorción de oxígeno, con un cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños.

Cada frasco contiene dos cilindros de plástico usados para proporcionar protección adicional frente a la humedad y al aire.

Mantenga los dos cilindros dentro de cada frasco durante la utilización del mismo. Los cilindros se pueden desechar con el frasco una vez utilizados.

PROCYSBI 75 mg cápsula dura gastroresistente

Frasco de HDPE blanco de 400 ml que contiene 250 cápsulas duras gastroresistentes con un cilindro desecante 2 en 1 y dos cilindros de absorción de oxígeno, con un cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños.

Cada frasco contiene tres cilindros de plástico usados para proporcionar protección adicional frente a la humedad y al aire.

Mantenga los tres cilindros dentro de cada frasco durante la utilización del mismo. Los cilindros se pueden desechar con el frasco una vez utilizados.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulaciones

Espolvorear sobre alimentos

Se abrirán las cápsulas de la dosis matinal o vespertina y se espolvoreará su contenido sobre aproximadamente 100 gramos de puré de manzana o mermelada de frutas. El contenido se remueve suavemente en el alimento blando, de modo que se cree una mezcla de granulado de cisteamina y alimento. Se debe ingerir la totalidad de la mezcla. A continuación, se pueden administrar 250 ml de un líquido ácido aceptable, como un zumo de frutas (p. ej., zumo de naranja o cualquier otro zumo de fruta ácida) o agua. La mezcla se debe ingerir en las 2 horas posteriores a la preparación y se puede conservar refrigerada desde que se prepara hasta el momento en que se administra.

Administración a través de sondas para nutrición

Se abrirán las cápsulas de la dosis matinal o vespertina y se espolvoreará su contenido sobre aproximadamente 100 gramos de puré de manzana o de mermelada de frutas. El contenido se remueve suavemente en el alimento blando, de modo que se cree una mezcla de granulado de cisteamina y alimento blando. A continuación, la mezcla se administrará a través de la sonda de gastrostomía, la sonda nasogástrica o la sonda de gastrostomía-yeyunostomía utilizando una jeringa con punta de catéter. Antes de la administración de PROCYSBI, abra el botón de la sonda de gastrostomía y acople la sonda para nutrición. Enjuague con 5 ml de agua para lavar el botón. Aspire la mezcla al interior de la jeringa. Se recomienda un volumen de mezcla máximo de 60 ml en una jeringa con punta de catéter para una sonda para nutrición recta o de bolo. Coloque la abertura de la jeringa que contiene la mezcla de PROCYSBI/puré de manzana/mermelada de frutas en el orificio de la sonda para nutrición y llénela completamente con la mezcla: presionar suavemente la jeringa y mantener la sonda para nutrición en posición horizontal durante la administración puede ayudar a evitar problemas de obstrucción.

También se sugiere utilizar un alimento viscoso como el puré de manzana o la mermelada de frutas a un ritmo de unos 10 ml cada 10 segundos hasta que la jeringa esté completamente vacía, para evitar que se obstruya. Repita el paso anterior hasta que se administre toda la mezcla. Después de la administración de PROCYSBI, aspire 10 ml de zumo de frutas o agua al interior de otra jeringa y enjuague la sonda de gastrostomía asegurándose de que no se quede nada de la mezcla de puré de manzana/mermelada de frutas y granulado atascada en la sonda de gastrostomía.

La mezcla se deberá administrar en las 2 horas posteriores a la preparación y se puede conservar refrigerada desde que se prepara hasta el momento en que se administra. No se debe guardar nada de la mezcla.

Espolvorear en zumo de naranja o cualquier zumo de fruta ácida o agua

Se abrirán las cápsulas de la dosis matinal o vespertina y se espolvoreará su contenido en 100 a 150 ml de zumo de fruta ácida o agua. A continuación se facilitan las opciones de administración de la dosis:

- Opción 1/Jeringa: mezclar suavemente durante 5 minutos y aspirar la mezcla de granulado de cisteamina y zumo de fruta ácida o agua en una jeringa de dosificación.
- Opción 2/Taza: mezclar suavemente durante 5 minutos en una taza o agitar suavemente durante 5 minutos en una taza tapada (p. ej., una taza para “sorbos”). Beber la mezcla de granulado de cisteamina y zumo de fruta ácida o agua.

La mezcla se debe ingerir (beber) en los 30 minutos posteriores a la preparación y se puede conservar refrigerada desde que se prepara hasta el momento en que se administra.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 06/septiembre/2013
Fecha de la última renovación: 26/Julio/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PROCYSBI 75 mg granulado gastrorresistente
PROCYSBI 300 mg granulado gastrorresistente

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

PROCYSBI 75 mg granulado gastrorresistente

Cada sobre contiene 75 mg de cisteamina (en forma de bitartrato de mercaptamina).

PROCYSBI 300 mg granulado gastrorresistente

Cada sobre contiene 300 mg de cisteamina (en forma de bitartrato de mercaptamina).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado gastrorresistente.

Granulado blanco o blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

PROCYSBI está indicado para el tratamiento de la cistinosis nefropática diagnosticada. La cisteamina reduce la acumulación de cistina en determinadas células (leucocitos, músculos y células hepáticas) de los pacientes con cistinosis nefropática y, cuando el tratamiento se inicia precozmente, retrasa la aparición de la insuficiencia renal.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con PROCYSBI se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la cistinosis.

Para obtener el máximo beneficio, el tratamiento con cisteamina se debe iniciar inmediatamente una vez confirmado el diagnóstico (es decir, cistina leucocitaria elevada).

Posología

La concentración de cistina leucocitaria se puede medir mediante una serie de técnicas diferentes, como subgrupos leucocitarios específicos (p. ej., análisis de granulocitos) o el análisis leucocitario mixto, con distintos valores objetivo para cada análisis. Los profesionales sanitarios deben consultar los objetivos terapéuticos específicos para cada análisis facilitados por los laboratorios de análisis individuales a la hora de tomar decisiones sobre el diagnóstico y la posología de PROCYSBI en los pacientes con cistinosis. Por ejemplo, el objetivo terapéutico es mantener los niveles de cistina en los leucocitos por debajo de 1 nmol de hemicistina/mg de proteína (cuando la medición se realice utilizando el análisis leucocitario mixto), 30 minutos después de la administración. En los pacientes tratados con una dosis estable de PROCYSBI y que no disponen de facilidad de acceso a un centro adecuado para medir sus concentraciones leucocitarias de cistina, el objetivo de la terapia debe consistir en mantener una concentración de cisteamina plasmática superiora 0,1 mg/l, 30 minutos después de administrada la dosis.

Tiempo de medición: PROCYSBI se debe administrar cada 12 horas. Los niveles de cistina leucocitaria y/o de cisteamina plasmática se determinarán 12,5 horas después de la dosis administrada la noche del día anterior y, por lo tanto, 30 minutos después de la dosis matutina administrada.

Transferencia de pacientes tratados con cápsulas duras de bitartrato de cisteamina de liberación inmediata

Los pacientes con cistinosis tratados con bitartrato de cisteamina de liberación inmediata pueden pasar a recibir una dosis diaria total de PROCYSBI igual a la dosis diaria total precedente de bitartrato de cisteamina de liberación inmediata. La dosis total diaria se debe dividir por dos y administrarse cada 12 horas. La dosis máxima recomendada de cisteamina es de 1,95 g/m²/día. No está recomendado el uso de dosis superiores a 1,95 g/m²/día (ver sección 4.4).

En estos pacientes se realizarán determinaciones de los niveles de cistina leucocitaria a las 2 semanas y, posteriormente, cada 3 meses para evaluar la dosis óptima como se ha descrito anteriormente.

Pacientes adultos recién diagnosticados

En los pacientes adultos recientemente diagnosticados, las dosis iniciales serán de 1/6 a 1/4 de la dosis de mantenimiento prevista de PROCYSBI. La dosis de mantenimiento prevista es 1,3 g/m²/día en dos dosis divididas administradas cada 12 horas (ver tabla 1 a continuación). La dosis se debe aumentar si la tolerancia es adecuada y si el nivel de cistina leucocitaria permanece > 1 nmol de hemicistina/mg de proteína (cuando la medición se realice utilizando el análisis leucocitario mixto). La dosis máxima recomendada de cisteamina es de 1,95 g/m²/día. No está recomendado el uso de dosis superiores a 1,95 g/m²/día (ver sección 4.4).

Los valores objetivo facilitados en la Ficha Técnica se determinan utilizando el análisis leucocitario mixto. Es de reseñar que los objetivos terapéuticos para la reducción de la cistina son específicos para cada análisis y los diferentes análisis tienen objetivos terapéuticos específicos. Por lo tanto, los profesionales sanitarios deben consultar los objetivos terapéuticos específicos para cada análisis facilitados por los laboratorios de análisis individuales.

Población pediátrica recién diagnosticada

La dosis de mantenimiento prevista de 1,3 g/m²/día se puede calcular remitiéndose a la siguiente tabla siguiente, en la cual se toman en consideración el área superficial y el peso.

Tabla 1 Dosis recomendada

| Peso en kilogramos | Dosis recomendada en mg cada 12 horas* |
|--------------------|--|
| 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 |

*Puede ser necesaria una dosis más alta para alcanzar la concentración objetivo de cistina leucocitaria.

No está recomendado el uso de dosis superiores a 1,95 g/m²/día.

Para alcanzar la dosis de mantenimiento prevista, se podría considerar el uso de PROCYSBI 25 mg cápsulas duras gastroresistentes.

Omisión de la dosis

Si se ha olvidado tomar una dosis, se debe tomar lo antes posible. Si faltan menos de cuatro horas para la siguiente dosis, se debe saltar la dosis olvidada y volver al esquema normal. No se debe tomar una dosis doble.

Poblaciones especiales

Pacientes con escasa tolerabilidad

Los pacientes con peor tolerabilidad siguen recibiendo beneficios significativos si los niveles de cistina leucocitaria son 2 nmol de hemicistina/mg de proteína (cuando la medición se realice utilizando el análisis leucocitario mixto). La dosis de cisteamina se puede incrementar hasta un máximo de 1,95 g/m²/día para obtener este nivel. La dosis de 1,95 g/m²/día de bitartrato de cisteamina de liberación inmediata se ha asociado a un incremento de la tasa de suspensiones del tratamiento por intolerancia y a una mayor incidencia de acontecimientos adversos. Si inicialmente la cisteamina es mal tolerada debido a síntomas gastrointestinales (GI) o por exantemas cutáneos transitorios, se deberá suspender temporalmente el tratamiento y reinstaurarlo en una dosis inferior, para ir aumentándola gradualmente hasta alcanzar la dosis adecuada (ver sección 4.4).

Pacientes en diálisis o trasplantados

Ocasionalmente se ha apreciado que ciertas formas de cisteamina son peor toleradas en los pacientes dializados (es decir, comportan un mayor número de efectos adversos). Se recomienda una monitorización estricta de los niveles leucocitarios de cistina en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal

Por lo general no se requieren ajustes de dosis; sin embargo, se deben monitorizar los niveles de cistina leucocitaria.

Pacientes con insuficiencia hepática

Por lo general no se requieren ajustes de dosis; sin embargo, deben controlar los niveles de cistina leucocitaria.

Forma de administración

Vía oral.

Este medicamento se puede administrar abriendo el sobre y espolvoreando el contenido del sobre (esferas con recubrimiento entérico) sobre los alimentos o bebidas o administrándolo a través de una sonda de alimentación gástrica.

No machacar ni masticar el granulado, ya que esto perjudica el recubrimiento gastrorresistente.

Administración con alimentos

El bitartrato de cisteamina se puede administrar con un zumo de fruta ácida o con agua.

El bitartrato de cisteamina no se debe administrar con alimentos ricos en grasas o proteínas ni con alimentos congelados como, por ejemplo, helado. Los pacientes intentarán evitar regularmente los alimentos y los productos lácteos durante al menos una hora antes y una hora después de ingerir PROCYSBI. Si no es posible ayunar durante este periodo, será tolerable comer una cantidad pequeña (~100 gramos) de alimentos (preferentemente hidratos de carbono) durante la hora anterior y posterior a la administración de PROCYSBI. Es importante administrar la dosis de PROCYSBI en función de la ingesta de alimentos de un modo constante y reproducible en el tiempo (ver sección 5.2.).

Para consultar las instrucciones sobre el medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, cualquier forma de cisteamina (mercaptamina) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a la penicilamina.
- Lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda el uso de dosis superiores a 1,95 g/m²/día (ver sección 4.2).

No está demostrado que la cisteamina oral prevenga el depósito de cristales de cistina en el ojo. Por consiguiente, cuando se utilice una solución oftálmica de cisteamina para este fin, su uso debe ser continuado.

Si se ha diagnosticado o se planifica un embarazo, se debe reconsiderar cuidadosamente el tratamiento y se debe informar al paciente sobre el posible riesgo teratogénico de la cisteamina (ver sección 4.6).

Efectos dermatológicos

Se han señalado lesiones cutáneas graves en pacientes tratados con dosis elevadas de bitartrato de cisteamina de liberación inmediata u otras sales de cisteamina que han respondido a una reducción de la dosis de cisteamina. Los médicos vigilarán periódicamente la piel y los huesos de los pacientes a los que se administra cisteamina.

Si se manifiestan anormalidades óseas o cutáneas, se reducirá o suspenderá la dosis de cisteamina. Se podrá reanudar el tratamiento a una dosis menor bajo supervisión estricta y, a continuación, se irá ajustando lentamente hasta llegar a la dosis terapéutica adecuada (ver sección 4.2). Si se produce un exantema cutáneo grave, por ejemplo eritema multiforme ampoloso o necrólisis epidérmica tóxica, no se volverá a administrar cisteamina (ver sección 4.8).

Efectos gastrointestinales

Se han notificado úlceras y hemorragias gastrointestinales en pacientes tratados con bitartrato de cisteamina de liberación inmediata. Los médicos deberán permanecer alerta en relación con signos de ulceración y hemorragia, e informarán a los pacientes y/o tutores sobre los signos y síntomas de toxicidad gastrointestinal grave y las medidas que se deberán adoptar si se producen.

Se han asociado con el uso de cisteamina síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal.

En estenosis ileocecales y del colon (colonopatía fibrosante) se describieron primero en pacientes con fibrosis quística tratados con dosis altas de enzimas pancreáticas en forma de comprimidos con un recubrimiento entérico de copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1), uno de los excipientes de PROCYSBI. Como precaución, ante síntomas abdominales inusuales o cambios en los mismos se deberá acudir al médico para excluir la posibilidad de colonopatía fibrosante.

Sistema nervioso central (SNC)

Se han asociado al uso de cisteamina síntomas del SNC, como convulsiones, letargia, somnolencia, depresión y encefalopatía. Si aparecen síntomas del SNC se evaluará cuidadosamente al paciente y se ajustará la dosis en caso necesario. Los pacientes no realizarán actividades potencialmente peligrosas hasta conocer los efectos de la cisteamina sobre sus capacidades mentales (ver sección 4.7).

Leucopenia y función hepática anormal

En ocasiones se ha asociado el uso de cisteamina a leucopenia reversible y función hepática anormal. Por tanto, se deberán controlar el hemograma y la función hepática.

Hipertensión intracraneal benigna

Se han notificado casos de hipertensión intracraneal benigna (o seudotumor cerebral (PTC)) y/o edema papilar asociado al tratamiento con bitartrato de cisteamina que se ha resuelto con el añadido de diuréticos (experiencia de poscomercialización con el bitartrato de cisteamina de liberación

inmediata). Los médicos instruirán a los pacientes para que notifiquen cualquiera de los síntomas siguientes: dolor de cabeza, acúfenos, mareos, náuseas, diplopía, visión borrosa, pérdida de visión, dolor en la parte posterior del ojo o dolor al mover el ojo. Es preciso realizar exploraciones oculares periódicas para identificar este trastorno lo antes posible e instaurar el tratamiento para evitar la pérdida de visión.

PROCYSBI contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se puede descartar que la cisteamina sea un inductor clínicamente relevante de las enzimas de CYP, inhibidor de P-gp y BCRP a nivel intestinal e inhibidor de los transportadores de captación hepática (OATP1B1, OATP1B3 y OCT1).

Administración junto con reposición de electrolitos y minerales

La cisteamina se puede administrar junto con los suplementos de electrolitos y de minerales necesarios para el tratamiento el síndrome de Fanconi, así como con vitamina D y hormonas tiroideas. Se deberá administrar bicarbonato al menos una hora antes o una hora después de PROCYSBI para evitar la posible liberación prematura de la cisteamina.

En algunos pacientes se han administrado indometacina y cisteamina de forma concomitante. En los pacientes sometidos a trasplante renal, se han utilizado tratamientos para prevenir el rechazo junto con la cisteamina.

La administración conjunta del inhibidor de la bomba de protones omeprazol y PROCYSBI *in vivo* no ha demostrado ningún efecto sobre la exposición al bitartrato de cisteamina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe informar a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo de teratogenicidad y se les debe indicar que utilicen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento se debe confirmar una prueba de embarazo negativa.

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de cisteamina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluida teratogénesis (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo para los seres humanos. Se desconoce asimismo el efecto sobre el embarazo de la cistinosis no tratada. Por tanto, no se debe utilizar bitartrato de cisteamina durante el embarazo, en particular durante el primer trimestre, a no ser que sea claramente necesario (ver sección 4.4).

Si se ha diagnosticado o se planea un embarazo, se debe reconsiderar de manera cuidadosa el tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si la cisteamina se excreta en la leche materna. No obstante, debido a los resultados de los estudios con animales en madres en periodo de lactancia y neonatos (ver sección 5.3), el uso de PROCYSBI en mujeres lactantes está contraindicado (ver sección 4.3).

Fertilidad

Se han observado efectos sobre la fertilidad en estudios realizados en animales (ver sección 5.3). Se ha notificado azoospermia en pacientes masculinos con cistinosis.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la cisteamina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

La cisteamina puede provocar somnolencia. Cuando se inicie el tratamiento, los pacientes no deben realizar actividades potencialmente peligrosas hasta conocer los efectos del medicamento en cada individuo.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Para la formulación de liberación inmediata de bitartrato de cisteamina, cabe esperar que aproximadamente el 35% de los pacientes presenten reacciones adversas. Estas afectan principalmente al aparato gastrointestinal y al sistema nervioso central. Cuando estas reacciones se observen al comienzo del tratamiento, para mejorar la tolerabilidad se recomienda suspender temporalmente la administración del mismo y, posteriormente, reiniciarlo progresivamente.

En los estudios clínicos realizados con voluntarios sanos, las reacciones adversas más frecuentes fueron síntomas gastrointestinales muy habituales (16%) y se produjeron principalmente como episodios aislados de gravedad leve o moderada. El perfil de reacciones adversas en individuos sanos fue similar al observado en los pacientes, por lo que se refiere a los trastornos gastrointestinales (diarrea y dolor abdominal).

Tabla de reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Reacciones adversas

| Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA | Frecuencia: reacción adversa |
|---|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | <i>Poco frecuente:</i> leucopenia |
| Trastornos del sistema inmunológico | <i>Poco frecuente:</i> reacción anafiláctica |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | <i>Muy frecuente:</i> anorexia |
| Trastornos psiquiátricos | <i>Poco frecuentes:</i> nerviosismo, alucinaciones |
| Trastornos del sistema nervioso | <i>Frecuentes:</i> cefalea, encefalopatía |
| | <i>Poco frecuentes:</i> somnolencia, convulsiones |
| Trastornos gastrointestinales | <i>Muy frecuentes:</i> vómitos, náuseas, diarrea |
| | <i>Frecuentes:</i> dolor abdominal, mal aliento, dispepsia, gastroenteritis |
| | <i>Poco frecuentes:</i> úlcera gastrointestinal |

| Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA | Frecuencia: reacción adversa |
|---|---|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | <i>Frecuentes:</i> olor cutáneo desagradable, erupción |
| | <i>Poco frecuentes:</i> Cambios de coloración del cabello, estrías en la piel, piel frágil (seudotumor moluscoide en los codos) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | <i>Poco frecuentes:</i> hiperlaxitud articular, dolor de pierna, genu valgum, osteopenia, fractura por compresión, escoliosis |
| Trastornos renales y urinarios | <i>Poco frecuentes:</i> síndrome nefrótico |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | <i>Muy frecuentes:</i> letargo, fiebre |
| | <i>Frecuentes:</i> astenia |
| Exploraciones complementarias | <i>Frecuentes:</i> anomalías de la función hepática |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Experiencia en estudios clínicos con PROCYSBI

En los estudios clínicos de comparación de PROCYSBI con el bitartrato de cisteamina de liberación inmediata, un tercio de los pacientes presentaron trastornos GI muy frecuentes (náuseas, vómitos, dolor abdominal). También se observaron trastornos frecuentes del sistema nervioso (dolor de cabeza, somnolencia y letargo) y trastornos generales frecuentes (astenia).

Experiencia poscomercialización con bitartrato de cisteamina de liberación inmediata

Con el bitartrato de cisteamina de liberación inmediata se han notificado hipertensión intracraneal benigna (o pseudotumor cerebral (PTC)) con edema papilar, lesiones cutáneas, pseudotumores moluscoides, estrías en la piel y fragilidad de la piel; hiperlaxitud articular, dolor de piernas, deformidad de rodilla, osteopenia, fracturas por compresión y escoliosis (ver sección 4.4.).

Se han descrito dos casos de síndrome nefrótico en los 6 meses siguientes al comienzo del tratamiento con recuperación progresiva tras la suspensión del mismo. La histología mostró una glomerulonefritis membranosa en el injerto renal en un caso y nefritis intersticial de hipersensibilidad en el otro.

Se han notificado algunos casos de síndrome tipo Ehlers-Danlos fundamentalmente en los codos de niños tratados de forma crónica con altas dosis de diversos preparados de cisteamina (clorhidrato de cisteamina o cistamina o bitartrato de cisteamina) la mayoría por encima de la dosis máxima de 1,95 g/m²/día. En algunos casos, estas lesiones cutáneas estaban asociadas a estrías en la piel y trastornos óseos observados por primera vez durante un examen radiográfico. Los trastornos óseos que se comunicaron fueron deformidad de rodilla, dolor de pierna e hiperlaxitud articular, osteopenia, fractura por compresión y escoliosis. En los pocos casos en los que se realizó un estudio histopatológico de la piel, los resultados sugirieron angioendoteliomatosis. Un paciente murió posteriormente de isquemia cerebral aguda con una importante vasculopatía. En algunos pacientes, las lesiones cutáneas en los codos remitieron después de reducir la dosis de cisteamina (ver sección 4.4.).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Una sobredosis de cisteamina puede provocar un letargo progresivo.

En el caso de sobredosificación, se deberán mantener adecuadamente el sistema respiratorio y el sistema cardiovascular. No existe antídoto específico. Se desconoce si la cisteamina se elimina mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros producto para el tracto alimentario y el metabolismo, aminoácidos y derivados, código ATC: A16AA04.

La cisteamina es el aminotiol estable más simple y un producto de la degradación del aminoácido cisteína. La cisteamina participa en el interior de los lisosomas en una reacción de intercambio de tiol-disulfuro que convierte la cistina en cisteína y disulfuro mixto cisteína-cisteamina, compuestos que pueden salir del lisosoma en los pacientes con cistinosis.

Los individuos sanos y las personas heterocigotas para cistinosis tienen niveles de cistina leucocitaria $< 0,2$ y normalmente inferiores a 1 nmol de hemicistina/mg de proteína, respectivamente, cuando la medición se realice utilizando el análisis leucocitario mixto. Los individuos con cistinosis presentan elevaciones de la cistina leucocitaria por encima de 2 nmol de hemicistina/mg de proteína.

En estos pacientes se monitorizan los niveles de cistina leucocitaria para determinar la idoneidad de las dosis y se miden 30 minutos después de la dosis cuando están siendo tratados con PROCYSBI.

En un estudio pivotal de FC y FD, aleatorizado y cruzado de fase 3 (que fue también el primer estudio aleatorizado con bitartrato de cisteamina de liberación inmediata) se demostró que en estado estacionario, los pacientes tratados con PROCYSBI cada 12 horas (Q12H) mantenían una disminución comparable de los niveles de cistina leucocitaria frente al bitartrato de cisteamina de liberación inmediata cada 6 horas (Q6H). Se aleatorizaron cuarenta y tres (43) pacientes, veintisiete (27) niños (de edades comprendidas entre los 6 y los 12 años), quince (15) adolescentes (de edades comprendidas entre los 12 y los 21 años) y un (1) adulto con cistinosis y con función renal nativa basada en una estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG) (corregida por área de superficie corporal) > 30 ml/minuto/1,73 m². De estos cuarenta y tres (43) pacientes, dos (2) hermanos se retiraron al final del primer periodo cruzado debido a una cirugía previamente programada para uno (1) de ellos); cuarenta y un (41) pacientes completaron el protocolo. Dos (2) pacientes se excluyeron del análisis por protocolo debido a que sus niveles de cistina leucocitaria aumentaron por encima de 2 nmol/hemicistina/mg de proteína durante el periodo de tratamiento con bitartrato de cisteamina de liberación inmediata. En el análisis principal final de eficacia por protocolo se incluyó a treinta y nueve (39) pacientes.

Tabla 3: Comparación de los niveles de cistina leucocitaria tras la administración de bitartrato de cisteamina de liberación inmediata y PROCYSBI

| Población por protocolo (PP) (N = 39) | | |
|---|--|-----------------|
| | Bitartrato de cisteamina de liberación inmediata | PROCYSBI |
| Niveles de cistina leucocitaria (Media de MC \pm EE en nmol de hemicistina/mg de proteína*) | 0,44 \pm 0,05 | 0,51 \pm 0,05 |
| Efecto del tratamiento (Media de MC \pm EE; IC del 95,8%, valor p) | 0,08 \pm 0,03; 0,01 a 0,15; $< 0,0001$ | |

| Población de todos los pacientes evaluables (ITT) (N = 41) | | |
|---|--|-------------|
| | Bitartrato de cisteamina de liberación inmediata | PROCYSBI |
| Niveles de cistina leucocitaria (Media CM ± EE en nmol de hemicistina/mg de proteína*) | 0,74 ± 0,14 | 0,53 ± 0,14 |
| Efecto del tratamiento (Media de CC ± EE; IC del 95,8%, valor p) | -0,21 ± 0,14; -0,48 a 0,06; < 0,001 | |

*Medidos utilizando el análisis leucocitario mixto

Cuarenta de los cuarenta y un (40/41) pacientes que finalizaron el estudio pivotal de fase 3 entraron en un estudio prospectivo con PROCYSBI en régimen abierto durante el tiempo en el que su médico no pudo prescribirles PROCYSBI. En este estudio, los niveles de cistina leucocitaria medidos utilizando el análisis leucocitario mixto siempre estuvieron en promedio, bajo el control óptimo en < 1 nmol de hemicistina/mg de proteína. La tasa de filtración glomerular estimada (TFG) no presentó variaciones temporales para la población estudiada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad relativa equivale aproximadamente a un 125% frente a la cisteamina de liberación inmediata.

La ingestión de alimentos reduce la absorción de PROCYSBI a 30 minutos antes de la dosis (disminución de aproximadamente un 35% en la exposición) y a los 30 minutos después de la dosis (disminución de aproximadamente un 16 o un 45% en la exposición para las cápsulas intactas y abiertas, respectivamente). La ingestión de alimentos dos horas después de la administración no afectó a la absorción de PROCYSBI.

Distribución

La agregación *in vitro* de la cisteamina a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, es de aproximadamente un 54 % y es independiente de la concentración del fármaco en plasma durante el intervalo terapéutico.

Biotransformación

Se ha apreciado que la eliminación de la cisteamina no modificada en la orina varía entre el 0,3% y 1,7% de la dosis diaria total en cuatro pacientes, la mayor parte excretada en forma de sulfato.

Los datos *in vitro* son indicativos de que es probable que el bitartrato de cisteamina sea metabolizado por múltiples enzimas del CYP, en particular CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1. En las condiciones experimentales, CYP2A6 y CYP3A4 no participaron en el metabolismo del bitartrato de cisteamina.

Eliminación

La semivida terminal del bitartrato de cisteamina es de aproximadamente 4 horas.

El bitartrato de cisteamina no presenta un efecto inhibitorio de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4 *in vitro*.

In vitro: el bitartrato de cisteamina es un sustrato de P-gp y de OCT2, pero no un sustrato de BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 y OCT1. El bitartrato de cisteamina no es un inhibidor de OAT1, OAT3 y OCT2.

Poblaciones especiales

No se ha estudiado la farmacocinética del bitartrato de cisteamina en poblaciones especiales.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de genotoxicidad publicados para cisteamina, se ha notificado la inducción de aberraciones cromosómicas en líneas de células eucarióticas. Los ensayos específicos con cisteamina no presentaron ningún efecto mutagénico en el test de Ames ni ningún efecto clastogénico en el test de micronúcleos en el ratón. Se realizó un estudio de ensayo de mutación inversa en bacterias («test de Ames») con el bitartrato de cisteamina usado para PROCYSBI que no presentó ningún efecto mutagénico.

Los estudios de reproducción han demostrado la existencia de embriofetotoxicidad (resorciones y pérdidas posimplantación) en ratas con dosis de 100 mg/kg/día y en conejos con dosis de 50 mg/kg/día. Se han descrito efectos teratógenos en ratas con la administración de cisteamina durante el período de organogénesis con dosis de 100 mg/kg/día.

Esta dosis es equivalente a 0,6 g/m²/día en ratas, menos de la mitad de la dosis de mantenimiento clínico recomendada de cisteamina, es decir, 1,30 g/m²/día. Se apreció una reducción de la fertilidad en ratas con la dosis de 375 mg/kg/día, con la que se produjo un retraso del aumento de peso. A esta dosis también disminuyeron el aumento del peso y la supervivencia de las crías durante la lactancia. Las dosis elevadas de cisteamina deterioran la capacidad de las madres lactantes para alimentar a sus crías. Dosis únicas del fármaco inhiben la secreción de prolactina en animales.

La administración de cisteamina a ratas neonatas indujo cataratas.

Las dosis altas de cisteamina, por vía oral o parenteral, producen úlceras duodenales en ratones y ratas, pero no en monos. La administración experimental del fármaco produce la reducción de la somatostatina en diversas especies animales. Se desconocen las consecuencias de estos hechos en el uso clínico del fármaco.

No se han realizado estudios de carcinogénesis con las cápsulas duras gastroresistentes de bitartrato de cisteamina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

celulosa microcristalina
copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1)
hipromelosa
talco
citrato de trietilo
laurilsulfato sódico

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

Los sobres sin abrir se pueden conservar durante un periodo único de hasta 4 meses a temperaturas por debajo de 25 °C protegidos de la luz y la humedad, tras lo cual el medicamento se debe desechar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar los sobres en el embalaje exterior para protegerlos de la luz y la humedad.

El medicamento se puede conservar durante su periodo de validez a temperatura ambiente (por debajo de 25 °C) durante un periodo de tiempo único de 4 meses (ver sección 6.3).

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sobres compuestos por una lámina multicapa de tereftalato de polietileno, aluminio y polietileno de baja densidad (LDPE).

Tamaño de envase de 120 sobres.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulaciones

Cada sobre es de un solo uso.

Espolvorear sobre alimentos

Se abrirán los sobres de la dosis matinal o vespertina y se espolvoreará su contenido sobre aproximadamente 100 gramos de puré de manzana o mermelada de frutas. El contenido se remueve suavemente en el alimento blando, de modo que se cree una mezcla de granulado de cisteamina y alimento. Se debe ingerir la totalidad de la mezcla. A continuación, se pueden administrar 250 ml de un líquido ácido aceptable, como un zumo de frutas (p. ej., zumo de naranja o cualquier otro zumo de fruta ácida) o agua. La mezcla se debe ingerir en las 2 horas posteriores a la preparación y se puede conservar refrigerada desde que se prepara hasta el momento en que se administra.

Administración a través de sondas para nutrición

Se abrirán los sobres de la dosis matinal o vespertina y se espolvoreará su contenido sobre aproximadamente 100 gramos de puré de manzana o de mermelada de frutas. El contenido se remueve suavemente en el alimento blando, de modo que se cree una mezcla de granulado de cisteamina y alimento blando. A continuación, la mezcla se administrará a través de la sonda de gastrostomía, la sonda nasogástrica o la sonda de gastrostomía-yeyunostomía utilizando una jeringa con punta de catéter. Antes de la administración de PROCYSBI, abra el botón de la sonda de gastrostomía y acople la sonda para nutrición. Enjuague con 5 ml de agua para lavar el botón. Aspire la mezcla al interior de la jeringa. Se recomienda un volumen de mezcla máximo de 60 ml en una jeringa con punta de catéter para una sonda para nutrición recta o de bolo. Coloque la abertura de la jeringa que contiene la mezcla de PROCYSBI/puré de manzana/mermelada de frutas en el orificio de la sonda para nutrición y llénela completamente con la mezcla: presionar suavemente la jeringa y mantener la sonda para nutrición en posición horizontal durante la administración puede ayudar a evitar problemas de obstrucción. También se sugiere utilizar un alimento viscoso como el puré de manzana o la mermelada de frutas a un ritmo de unos 10 ml cada 10 segundos hasta que la jeringa esté completamente vacía, para evitar que se obstruya. Repita el paso anterior hasta que se administre toda la mezcla. Después de la administración de PROCYSBI, aspire 10 ml de zumo de frutas o agua al interior de otra jeringa y enjuague la sonda de gastrostomía asegurándose de que no se quede nada de la mezcla de puré de manzana/mermelada de frutas y granulado atascada en la sonda de gastrostomía. La mezcla se deberá administrar en las 2 horas posteriores a la preparación y se puede conservar refrigerada desde que se prepara hasta el momento en que se administra. No se debe guardar nada de la mezcla.

Espolvorear en zumo de naranja o cualquier zumo de fruta ácida o agua

Se abrirán los sobres de la dosis matinal o vespertina y se espolvoreará su contenido en 100 a 150 ml de zumo de fruta ácida o agua. A continuación se facilitan las opciones de administración de la dosis:

- Opción 1/Jeringa: mezclar suavemente durante 5 minutos y aspirar la mezcla de granulado de cisteamina y zumo de fruta ácida o agua en una jeringa de dosificación.
- Opción 2/Taza: mezclar suavemente durante 5 minutos en una taza o agitar suavemente durante 5 minutos en una taza tapada (p. ej., una taza para “sorbos”). Beber la mezcla de granulado de cisteamina y zumo de fruta ácida o agua.

La mezcla se debe ingerir (beber) en los 30 minutos posteriores a la preparación y se puede conservar refrigerada desde que se prepara hasta el momento en que se administra.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 06/septiembre/2013
Fecha de la última renovación: 26/Julio/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PROCYSBI 25 mg cápsulas duras gastroresistentes
cisteamina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 25 mg de cisteamina (en forma de bitartrato de mercaptamina)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura gastroresistente.

60 cápsulas duras gastroresistentes

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Desechar 30 días después de abrir el sello de aluminio.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Tras la apertura, no conservar a temperatura superior a 25 °C.
Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/861/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

PROCYSBI 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PROCYSBI 25 mg cápsulas duras gastroresistentes
cisteamina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 25 mg de cisteamina (en forma de bitartrato de mercaptamina)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura gastroresistente.

60 cápsulas duras gastroresistentes

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Desechar 30 días después de abrir el sello de aluminio.

Fecha de apertura:

Fecha límite de uso:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

Tras la apertura, no conservar a temperatura superior a 25 °C.

Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/861/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PROCYSBI 75 mg cápsulas duras gastroresistentes
cisteamina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 75 mg de cisteamina (en forma de bitartrato de mercaptamina)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura gastroresistente.

250 cápsulas duras gastroresistentes

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Desechar 30 días después de abrir el sello de aluminio.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Tras la apertura, no conservar a temperatura superior a 25 °C.
Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/861/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

PROCYSBI 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PROCYSBI 75 mg cápsulas duras gastroresistentes
cisteamina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 75 mg de cisteamina (en forma de bitartrato de mercaptamina)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura gastroresistente.

250 cápsulas duras gastroresistentes

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Desechar 30 días después de abrir el sello de aluminio.
Fecha de apertura:
Fecha límite de uso:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Tras la apertura, no conservar a temperatura superior a 25 °C.

Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/861/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PROCYSBI 75 mg granulado gastroresistente
cisteamina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene 75 mg de cisteamina (en forma de bitartrato de mercaptamina)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado gastroresistente

120 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Cada sobre es de un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
No machacar ni masticar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar los sobres en el embalaje exterior para protegerlos de la luz y la humedad.
Los sobres sin abrir se pueden conservar durante un periodo único de hasta 4 meses a temperaturas por debajo de 25 °C, tras lo cual el medicamento se debe desechar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/861/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

PROCYSBI 75 mg granulado

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

PROCYSBI 75 mg granulado gastrorresistente
cisteamina

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Para un solo uso.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

75 mg

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PROCYSBI 300 mg granulado gastroresistente
cisteamina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene 300 mg de cisteamina (en forma de bitartrato de mercaptamina)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado gastroresistente

120 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Cada sobre es de un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
No machacar ni masticar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar los sobres en el embalaje exterior para protegerlos de la luz y la humedad.
Los sobres sin abrir se pueden conservar durante un periodo único de hasta 4 meses a temperaturas por debajo de 25 °C, tras lo cual el medicamento se debe desechar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/861/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

PROCYSBI 300 mg granulado

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

SOBRE

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

PROCYSBI 300 mg granulado gastroresistente
cisteamina

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Para un solo uso.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

300 mg

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

PROCYSBI 25 mg cápsulas duras gastrorresistentes PROCYSBI 75 mg cápsulas duras gastrorresistentes

cisteamina (bitartrato de mercaptamina)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o su farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es PROCYSBI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PROCYSBI
3. Cómo tomar PROCYSBI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de PROCYSBI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es PROCYSBI y para qué se utiliza

PROCYSBI contiene el principio activo cisteamina (también conocido como mercaptamina) y se toma para el tratamiento de la cistinosis nefropática en niños y adultos. La cistinosis es una enfermedad que afecta al funcionamiento corporal, con una acumulación anormal del aminoácido cistina en varios órganos como los riñones, los ojos, los músculos, el páncreas y el cerebro. La acumulación de cistina provoca lesiones en el riñón y la eliminación de cantidades excesivas de glucosa, proteínas y electrolitos. A diferentes edades se pueden afectar diferentes órganos.

PROCYSBI es un medicamento que reacciona con la cistina y disminuye sus niveles en las células. Para obtener el máximo beneficio, la terapia con cisteamina se debe iniciar rápidamente tras la confirmación del diagnóstico de cistinosis.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PROCYSBI

No tome PROCYSBI

- Si es alérgico a la cisteamina (también conocida como mercaptamina) o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si es alérgico a la penicilamina (no se trata de “penicilina”, sino de un medicamento utilizado para el tratamiento de la enfermedad de Wilson).
- Si está en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o su farmacéutico antes de empezar a tomar PROCYSBI.

- Dado que la cisteamina oral no impide la acumulación de cristales de cistina en los ojos, deberá seguir usando las gotas oculares de cisteamina prescritas por su médico.
- No se deben administrar cápsulas enteras de cisteamina a niños menores de 6 años debido al riesgo de atragantamiento (consulte la sección 3 “Cómo tomar PROCYSBI – Forma de administración”).

- Se pueden producir lesiones cutáneas graves en pacientes tratados con dosis altas de cisteamina. Su médico realizará exploraciones periódicas de la piel y los huesos y reducirá o suspenderá el tratamiento en caso necesario (ver sección 4).
- Se pueden producir úlceras y hemorragias estomacales e intestinales en pacientes tratados con cisteamina (ver sección 4).
- Durante el tratamiento con cisteamina, se pueden producir otros síntomas gastrointestinales, en particular náuseas, vómitos, anorexia y dolor de estómago. En estos casos, su médico puede interrumpir y modificar la dosis.
- Consulte a su médico en caso de que presente síntomas estomacales inusuales o cambios en los síntomas estomacales.
- Durante el tratamiento con cisteamina se pueden producir síntomas tales como convulsiones, cansancio, somnolencia, depresión y trastornos cerebrales (encefalopatía). De producirse estos síntomas, notifíquesele a su médico, que le ajustará la dosis.
- Durante el tratamiento con cisteamina se pueden producir anomalías en la función hepática o disminución del número de glóbulos blancos (leucopenia). Su médico monitorizará de forma periódica los hemogramas y la función hepática.
- Su médico vigilará periódicamente la aparición de hipertensión intracraneal benigna (o pseudotumor cerebral [PTC]) e inflamación del nervio óptico (edema papilar) asociados al tratamiento con cisteamina. Se le someterá a exploraciones oculares periódicas para identificar este trastorno, ya que un tratamiento inmediato puede evitar la pérdida de visión.

Otros medicamentos y PROCYSBI

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Si su médico le prescribe bicarbonato, no lo tome al mismo tiempo que PROCYSBI; hágalo al menos una hora antes o una hora después de tomar el medicamento.

Toma de PROCYSBI con alimentos y bebidas

Durante al menos 1 hora antes y 1 hora después de tomar PROCYSBI, intente evitar las comidas ricas en grasas o proteínas, así como cualquier alimento o líquido que pueda disminuir la acidez del estómago, como leche o yogur. Si no es posible, puede comer una cantidad pequeña (aproximadamente 100 gramos) de alimentos (preferentemente hidratos de carbono, p. ej., pan, pasta, frutas) durante la hora anterior y posterior a la administración de PROCYSBI.

Tome la cápsula con una bebida ácida (como zumo de naranja o cualquier zumo ácido) o agua. Para niños y pacientes con problemas para tragar, consulte sección 3 “Cómo tomar PROCYSBI – Forma de administración”.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No use este medicamento si está embarazada, en especial durante el primer trimestre. Antes de empezar el tratamiento, debe tener una prueba de embarazo con un resultado negativo, mientras que, durante el tratamiento, debe utilizar un método anticonceptivo adecuado. Si usted es mujer y tiene pensado quedarse embarazada, consulte a su médico la suspensión del tratamiento con este medicamento, ya que puede ser perjudicial para el feto.

No use este medicamento durante el periodo de lactancia (ver sección 2 “No tome PROCYSBI”).

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede provocar somnolencia. Al iniciar el tratamiento debe evitar conducir, usar máquinas o realizar otras actividades peligrosas hasta que sepa cómo le afecta.

PROCYSBI contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar PROCYSBI

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada para usted o su hijo dependerá de su edad y su peso o de los de su hijo. La dosis de mantenimiento prevista es de 1,3 g/m²/día.

Pauta posológica

Tome este medicamento dos veces al día, cada 12 horas. Para obtener el máximo beneficio de este medicamento, trate de evitar los alimentos y los productos lácteos durante al menos la hora anterior y posterior a la toma de PROCYSBI. Si no es posible, puede comer una cantidad pequeña (aproximadamente 100 gramos) de alimentos (preferentemente hidratos de carbono, p. ej., pan, pasta, frutas) durante la hora anterior y posterior a la administración de PROCYSBI.

Es importante que tome PROCYSBI de un modo constante en el tiempo.

No aumente ni disminuya la cantidad de medicamento sin la aprobación previa de su médico.

La dosis total habitual no deberá superar los 1,95 g/m²/día.

Duración del tratamiento

El tratamiento con PROCYSBI deberá continuar durante toda la vida, según le indique su médico.

Forma de administración

Se toma únicamente por vía oral (boca).

Para que este medicamento actúe correctamente:

- Para los pacientes que pueden tragar la cápsula entera:
Trague la cápsula entera con una bebida ácida (como zumo de naranja o cualquier zumo ácido) o agua. No machaque ni mastique las cápsulas o el contenido de las cápsulas. Es posible que los niños menores de 6 años de edad no puedan tragar las cápsulas duras gastroresistentes y se atraganten con ellas. Puede administrar Procysbi a niños menores de 6 años de edad abriendo las cápsulas y espolvoreando su contenido sobre alimentos o líquidos, conforme a las instrucciones indicadas a continuación.
- Para los pacientes que no pueden tragar la cápsula entera o que usan una sonda para nutrición:
Espolvorear sobre alimentos
Abra las cápsulas duras gastroresistentes y espolvoree el contenido (granulado) sobre aproximadamente 100 gramos de alimentos, por ejemplo, puré de manzana o mermelada de frutas.
Remueva suavemente el granulado en el alimento blando, de modo que se cree una mezcla de granulado y alimento. Ingiera la totalidad de la mezcla. A continuación, beba aproximadamente 250 ml de una bebida ácida (por ejemplo, zumo de naranja o cualquier otro zumo de fruta ácida) o agua para facilitar la ingestión de la mezcla.
Si no toma la mezcla inmediatamente, puede refrigerarla (entre 2 °C y 8 °C) desde que la prepare hasta el momento de administración y tomarla en las 2 horas posteriores a la preparación. No se debe guardar nada de la mezcla después de 2 horas.

Administración a través de una sonda para nutrición

Abra las cápsulas duras gastroresistentes y espolvoree el contenido (granulado) sobre aproximadamente 100 gramos de puré de manzana o mermelada de frutas. Remueva suavemente el granulado en el alimento blando, de modo que se cree una mezcla de granulado y alimento blando. Administre la mezcla a través de la sonda de gastrostomía, la sonda nasogástrica o la sonda de gastrostomía-yeyunostomía utilizando una jeringa con punta de catéter. Antes de la administración de PROCYSBI, abra el botón de la sonda de gastrostomía y acople la sonda para nutrición. Enjuague con 5 ml de agua para lavar el botón. Aspire la mezcla

al interior de la jeringa. Se recomienda un volumen de mezcla máximo de 60 ml en una jeringa con punta de catéter para una sonda para nutrición recta o de bolo. Coloque la abertura de la jeringa que contiene la mezcla de PROCYSBI y alimento en el orificio de la sonda para nutrición y llénela completamente con la mezcla: presionar suavemente la jeringa y mantener la sonda para nutrición en posición horizontal durante la administración puede ayudar a evitar problemas de obstrucción. Se sugiere utilizar un alimento viscoso como el puré de manzana o la mermelada de frutas a un ritmo de unos 10 ml cada 10 segundos hasta que la jeringa esté completamente vacía, para evitar que se obstruya. Repita el paso anterior hasta que se administre toda la mezcla. Después de la administración de PROCYSBI, aspire 10 ml de zumo de frutas o agua al interior de otra jeringa y enjuague la sonda de gastrostomía asegurándose de que no se quede nada de la mezcla de PROCYSBI y alimento atascada en la sonda de gastrostomía.

Si no consume la mezcla inmediatamente, puede refrigerarla (entre 2 °C y 8 °C) desde que la prepare hasta el momento de administración y consumirla en las 2 horas posteriores a la preparación. No se debe guardar nada de la mezcla después de 2 horas.

Consulte al médico de su hijo para obtener instrucciones completas sobre cómo administrar correctamente el producto a través de sondas para nutrición o si tiene problemas de obstrucción de la sonda.

Espolvorear en zumo de naranja o cualquier otro zumo de fruta ácida o agua

Abra las cápsulas duras gastrorresistentes y espolvoree el contenido (granulado) en aproximadamente 100 a 150 ml de zumo de fruta ácida (como zumo de naranja o cualquier otro zumo de fruta ácida) o agua. Mezcle suavemente la mezcla bebible de PROCYSBI durante 5 minutos, mezclándola en una taza o agitándola en una taza tapada (p. ej., una taza para “sorbos”), y beba la mezcla.

Si no toma la mezcla inmediatamente, puede refrigerarla (entre 2 °C y 8 °C) desde que la prepare hasta el momento de administración y tomarla en los 30 minutos posteriores a la preparación. No se debe guardar nada de la mezcla después de 30 minutos.

Administración de una mezcla bebible con una jeringa oral

Aspire la mezcla bebible en una jeringa de dosificación y adminístrela directamente en la boca.

Si no consume la mezcla inmediatamente, puede refrigerarla (entre 2 °C y 8 °C) desde que la prepare hasta el momento de administración y consumirla en los 30 minutos posteriores a la preparación. No se debe guardar nada de la mezcla después de 30 minutos.

Su médico puede recomendar o prescribir la inclusión, además de la cisteamina, de uno o más suplementos para reponer los electrolitos importantes que se pierden por los riñones. Es importante que estos suplementos se tomen siguiendo exactamente las instrucciones. Si se olvidan varias dosis de los suplementos o se produce debilidad o somnolencia, consulte con su médico las instrucciones a seguir.

Es preciso realizar análisis de sangre regulares para medir la cantidad de cistina en los leucocitos y/o la concentración de cisteamina en la sangre para ayudar a determinar la dosis correcta de PROCYSBI. Usted o su médico concertarán la realización de estos análisis de sangre. Estos análisis se deben obtener 12,5 horas después de la dosis de la noche del día anterior y, después, a los 30 minutos de la dosis de la mañana. También es preciso realizar análisis periódicos de sangre y de orina para medir los niveles de los electrolitos importantes para ayudar a su médico o a usted a ajustar correctamente las dosis de estos suplementos.

Si toma más PROCYSBI del que debe

Si se ha ingerido mayor cantidad de PROCYSBI de la que le han prescrito, consulte a su médico inmediatamente o acuda al servicio de urgencias de un hospital. Es posible que sufra somnolencia.

Si olvidó tomar PROCYSBI

Si ha olvidado tomar una dosis, debe tomarla lo antes posible. Si faltan menos de cuatro horas para la siguiente dosis, debe saltar la toma olvidada y volver al esquema normal.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Consulte inmediatamente a un médico o un enfermero si nota alguno de los siguientes efectos adversos, es posible que necesite tratamiento médico urgente:

- Reacciones alérgicas graves (poco frecuentes): acuda a urgencias si tiene alguno de los siguientes signos de una reacción alérgica: habones, dificultad para respirar, inflamación de la cara, los labios, la lengua o la garganta.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, póngase en contacto con su médico inmediatamente. Dado que algunos de estos efectos adversos son graves, solicite a su médico que le explique los signos de alarma.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Erupción cutánea: informe inmediatamente a su médico. Es posible que se tenga que suspender temporalmente el tratamiento con PROCYSBI hasta que desaparezca la erupción. Si la erupción es grave, es posible que su médico le retire el tratamiento con cisteamina.
- Anomalías de la función hepática en los análisis de sangre. Su médico vigilará este efecto.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Lesiones cutáneas, lesiones óseas y problemas articulares: el tratamiento con dosis altas de cisteamina puede producir lesiones cutáneas. Estas incluyen estrías en la piel (que son como marcas de estiramiento), lesiones óseas (como fracturas), deformidades óseas y problemas articulares. Examine la piel mientras esté tomando este medicamento. Notifique cualquier cambio a su médico. Su médico vigilará estos problemas.
- Recuento bajo de glóbulos blancos. Su médico vigilará este efecto.
- Síntomas del sistema nervioso central: algunos pacientes que toman cisteamina han sufrido convulsiones, depresión y demasiado sueño (somnolencia excesiva). Notifique a su médico si tiene estos síntomas.
- Problemas estomacales e intestinales (gastrointestinales): los pacientes que toman cisteamina han desarrollado úlceras y hemorragias. Notifique a su médico inmediatamente si sufre dolor de estómago o vomita sangre.
- También se ha notificado hipertensión intracraneal benigna, también denominada pseudotumor cerebral, con el uso de cisteamina. Este es un trastorno que consiste en un aumento de la presión del líquido que rodea al cerebro. Informe a su médico de inmediato si presenta alguno de los síntomas siguientes mientras está tomando PROCYSBI: zumbidos en los oídos, mareos, visión doble, visión borrosa, pérdida de visión, dolor en la parte posterior del ojo o dolor al moverlo. Su médico le realizará exploraciones oculares para describir y tratar este problema en su fase inicial, lo que contribuirá a disminuir la probabilidad de que pierda visión.

Los demás efectos adversos que se indican a continuación se facilitan con una estimación de la frecuencia con la que se pueden producir con PROCYSBI.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- náuseas
- vómitos
- pérdida de apetito
- diarrea
- fiebre
- sensación de sueño

Efectos adversos frecuentes:

- dolor de cabeza
- encefalopatía
- dolor abdominal
- dispepsia
- aliento desagradable y olor corporal
- ardor de estómago
- cansancio

Efectos adversos poco frecuentes:

- dolor de piernas
- escoliosis (desviación de la columna vertebral)
- fragilidad de los huesos
- cambio de color del cabello
- convulsiones
- nerviosismo
- alucinaciones
- efectos renales que se manifiestan por hinchazón de las extremidades y aumento de peso

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de PROCYSBI

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No tome este medicamento si el sello de aluminio ha permanecido abierto por espacio superior a 30 días. Deseche el frasco abierto y use uno nuevo.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Tras la apertura, no conservar a temperatura superior a 25 °C.

Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la luz y la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional**Composición de PROCYSBI**

- El principio activo es cisteamina (en forma de bitartrato de mercaptamina).
PROCYSBI 25 mg cápsulas duras gastroresistentes
Cada cápsula dura gastroresistente contiene 25 mg de cisteamina.

PROCYSBI 75 mg cápsulas duras gastroresistentes

Cada cápsula dura gastroresistente contiene 75 mg de cisteamina.

- Los demás componentes son:
 - De las cápsulas: celulosa microcristalina, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1), hipromelosa, talco, citrato de trietilo y laurilsulfato sódico (ver sección “PROCYSBI contiene sodio”).
 - De la cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E171) y carmín índigo (E132).
 - De la tinta de impresión: goma shellac, povidona (K-17) y dióxido de titanio (E171).

Aspecto del producto y contenido del envase

- PROCYSBI 25 mg se presenta en forma de cápsulas duras gastroresistentes (de tamaño 15,9 x 5,8 mm). La cápsula de cierre de color azul claro lleva impreso el logo «PRO» en tinta blanca y el cuerpo de la cápsula de color azul claro lleva impreso «25 mg» en tinta blanca. Un frasco de plástico blanco contiene 60 cápsulas. La tapa es a prueba de niños y tiene un sello de aluminio. Cada frasco contiene dos cilindros de plástico utilizados para proporcionar protección adicional contra la humedad y al aire.
- PROCYSBI 75 mg se presenta en forma de cápsulas duras gastroresistentes (de tamaño 21,7 x 7,6 mm). La cápsula de cierre de color azul oscuro lleva impreso el logo «PRO» en tinta blanca y el cuerpo de la cápsula de color azul claro lleva impreso «75 mg» en tinta blanca. Un frasco de plástico blanco contiene 250 cápsulas. La tapa es a prueba de niños y tiene un sello de aluminio. Cada frasco contiene tres cilindros de plástico utilizados para proporcionar protección adicional contra la humedad y al aire.
- Mantenga los cilindros dentro de cada frasco durante el uso del mismo. Los cilindros se pueden desechar con el frasco después de utilizados.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el usuario

PROCYSBI 75 mg granulado gastrorresistente PROCYSBI 300 mg granulado gastrorresistente

cisteamina (bitartrato de mercaptamina)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o su farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es PROCYSBI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PROCYSBI
3. Cómo tomar PROCYSBI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de PROCYSBI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es PROCYSBI y para qué se utiliza

PROCYSBI contiene el principio activo cisteamina (también conocido como mercaptamina) y se toma para el tratamiento de la cistinosis nefropática en niños y adultos. La cistinosis es una enfermedad que afecta al funcionamiento corporal, con una acumulación anormal del aminoácido cistina en varios órganos como los riñones, los ojos, los músculos, el páncreas y el cerebro. La acumulación de cistina provoca lesiones en el riñón y la eliminación de cantidades excesivas de glucosa, proteínas y electrolitos. A diferentes edades se pueden afectar diferentes órganos.

PROCYSBI es un medicamento que reacciona con la cistina y disminuye sus niveles en las células. Para obtener el máximo beneficio, la terapia con cisteamina se debe iniciar rápidamente tras la confirmación del diagnóstico de cistinosis.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PROCYSBI

No tome PROCYSBI

- Si es alérgico a la cisteamina (también conocida como mercaptamina) o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si es alérgico a la penicilamina (no se trata de “penicilina”, sino de un medicamento utilizado para el tratamiento de la enfermedad de Wilson).
- Si está en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o su farmacéutico antes de empezar a tomar PROCYSBI.

- Dado que la cisteamina oral no impide la acumulación de cristales de cistina en los ojos, deberá seguir usando las gotas oculares de cisteamina prescritas por su médico.
- Se pueden producir lesiones cutáneas graves en pacientes tratados con dosis altas de cisteamina. Su médico realizará exploraciones periódicas de la piel y los huesos y reducirá o suspenderá el tratamiento en caso necesario (ver sección 4).

- Se pueden producir úlceras y hemorragias estomacales e intestinales en pacientes tratados con cisteamina (ver sección 4).
- Durante el tratamiento con cisteamina, se pueden producir otros síntomas gastrointestinales, en particular náuseas, vómitos, anorexia y dolor de estómago. En estos casos, su médico puede interrumpir y modificar la dosis.
- Consulte a su médico en caso de que presente síntomas estomacales inusuales o cambios en los síntomas estomacales.
- Durante el tratamiento con cisteamina se pueden producir síntomas tales como convulsiones, cansancio, somnolencia, depresión y trastornos cerebrales (encefalopatía). De producirse estos síntomas, notifíquesele a su médico, que le ajustará la dosis.
- Durante el tratamiento con cisteamina se pueden producir anomalías en la función hepática o disminución del número de glóbulos blancos (leucopenia). Su médico monitorizará de forma periódica los hemogramas y la función hepática.
- Su médico vigilará periódicamente la aparición de hipertensión intracraneal benigna (o pseudotumor cerebral [PTC]) e inflamación del nervio óptico (edema papilar) asociados al tratamiento con cisteamina. Se le someterá a exploraciones oculares periódicas para identificar este trastorno, ya que un tratamiento inmediato puede evitar la pérdida de visión.

Otros medicamentos y PROCYSBI

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Si su médico le prescribe bicarbonato, no lo tome al mismo tiempo que PROCYSBI; hágalo al menos una hora antes o una hora después de tomar el medicamento.

Toma de PROCYSBI con alimentos y bebidas

Durante al menos 1 hora antes y 1 hora después de tomar PROCYSBI, intente evitar las comidas ricas en grasas o proteínas, así como cualquier alimento o líquido que pueda disminuir la acidez del estómago, como leche o yogur. Si no es posible, puede comer una cantidad pequeña (aproximadamente 100 gramos) de alimentos (preferentemente hidratos de carbono, p. ej., pan, pasta, frutas) durante la hora anterior y posterior a la administración de PROCYSBI. Ver también la sección 3 “Cómo tomar PROCYSBI - Forma de administración”.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No use este medicamento si está embarazada, en especial durante el primer trimestre. Antes de empezar el tratamiento, debe tener una prueba de embarazo con un resultado negativo, mientras que, durante el tratamiento, debe utilizar un método anticonceptivo adecuado. Si usted es mujer y tiene pensado quedarse embarazada, consulte a su médico la suspensión del tratamiento con este medicamento, ya que puede ser perjudicial para el feto.

No use este medicamento durante el periodo de lactancia (ver sección 2 “No tome PROCYSBI”).

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede provocar somnolencia. Al iniciar el tratamiento debe evitar conducir, usar máquinas o realizar otras actividades peligrosas hasta que sepa cómo le afecta.

PROCYSBI contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar PROCYSBI

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada para usted o su hijo dependerá de su edad y su peso o de los de su hijo. La dosis de mantenimiento prevista es de 1,3 g/m²/día.

Pauta posológica

Tome este medicamento dos veces al día, cada 12 horas. Para obtener el máximo beneficio de este medicamento, trate de evitar los alimentos y los productos lácteos durante al menos la hora anterior y posterior a la toma de PROCYSBI. Si no es posible, puede comer una cantidad pequeña (aproximadamente 100 gramos) de alimentos (preferentemente hidratos de carbono, p. ej., pan, pasta, frutas) durante la hora anterior y posterior a la administración de PROCYSBI.

Es importante que tome PROCYSBI de un modo constante en el tiempo.

No aumente ni disminuya la cantidad de medicamento sin la aprobación previa de su médico.

La dosis total habitual no deberá superar los 1,95 g/m²/día.

Duración del tratamiento

El tratamiento con PROCYSBI deberá continuar durante toda la vida, según le indique su médico.

Forma de administración

Se toma únicamente por vía oral (boca).

Cada sobre se debe utilizar una sola vez.

Para que este medicamento actúe correctamente:

Abra el sobre y espolvoree todo el granulado sobre los alimentos (como puré de manzana o mermelada de frutas) y tómelos o adminístrelos a través de sondas para nutrición, o mézclelo con una bebida ácida (como zumo de naranja o cualquier zumo ácido) o agua y bébala. No machaque ni mastique el granulado.

Espolvorear sobre alimentos

Abra el sobre y espolvoree todo el granulado sobre aproximadamente 100 g de alimentos, por ejemplo, puré de manzana o mermelada de frutas. Remueva suavemente el granulado en el alimento blando, de modo que se cree una mezcla de granulado y alimento. Ingiera la totalidad de la mezcla. A continuación, beba aproximadamente 250 ml de una bebida ácida (por ejemplo, zumo de naranja o cualquier otro zumo de fruta ácida) o agua para facilitar la ingestión de la mezcla.

Si no toma la mezcla inmediatamente, puede refrigerarla (entre 2 °C y 8 °C) desde que la prepare hasta el momento de administración y tomarla en las 2 horas posteriores a la preparación. No se debe guardar nada de la mezcla después de 2 horas.

Administración a través de una sonda para nutrición

Abra el sobre y espolvoree el granulado sobre aproximadamente 100 gramos de puré de manzana o mermelada de frutas. Remueva suavemente el granulado en el alimento blando, de modo que se cree una mezcla de granulado y alimento blando. Administre la mezcla a través de la sonda de gastrostomía, la sonda nasogástrica o la sonda de gastrostomía-yeyunostomía utilizando una jeringa con punta de catéter. Antes de la administración de PROCYSBI, abra el botón de la sonda de gastrostomía y acople la sonda para nutrición. Enjuague con 5 ml de agua para lavar el botón. Aspire la mezcla al interior de la jeringa. Se recomienda un volumen de mezcla máximo de 60 ml en una jeringa con punta de catéter para una sonda para nutrición recta o de bolo. Coloque la abertura de la jeringa que contiene la mezcla de PROCYSBI y alimento en el orificio de la sonda para nutrición y llénela completamente con la mezcla: presionar suavemente la jeringa y mantener la sonda para nutrición en posición horizontal durante la administración puede ayudar a evitar problemas de obstrucción. Se sugiere utilizar un alimento viscoso como el puré de manzana o la mermelada de frutas a un ritmo de unos 10 ml cada 10 segundos hasta que la jeringa esté completamente vacía, para evitar que se obstruya. Repita el paso anterior hasta que se administre toda la mezcla. Después de la administración de

PROCYSBI, aspire 10 ml de zumo de frutas o agua al interior de otra jeringa y enjuague la sonda de gastrostomía asegurándose de que no se quede nada de la mezcla de PROCYSBI y alimento atascada en la sonda de gastrostomía.

Si no consume la mezcla inmediatamente, puede refrigerarla (entre 2 °C y 8 °C) desde que la prepare hasta el momento de administración y consumirla en las 2 horas posteriores a la preparación. No se debe guardar nada de la mezcla después de 2 horas.

Consulte al médico de su hijo para obtener instrucciones completas sobre cómo administrar correctamente el producto a través de sondas para nutrición o si tiene problemas de obstrucción de la sonda.

Espolvorear en zumo de naranja o cualquier otro zumo de fruta ácida o agua

Abra el sobre y espolvoree el granulado en aproximadamente 100 a 150 ml de zumo de fruta ácida (como zumo de naranja o cualquier otro zumo de fruta ácida) o agua. Mezcle suavemente la mezcla bebible de PROCYSBI durante 5 minutos, mezclándola en una taza o agitándola en una taza tapada (p. ej., una taza para “sorbos”), y beba la mezcla.

Si no toma la mezcla inmediatamente, puede refrigerarla (entre 2 °C y 8 °C) desde que la prepare hasta el momento de administración y tomarla en los 30 minutos posteriores a la preparación. No se debe guardar nada de la mezcla después de 30 minutos.

Administración de una mezcla bebible con una jeringa oral

Aspire la mezcla bebible en una jeringa de dosificación y adminístrela directamente en la boca.

Si no consume la mezcla inmediatamente, puede refrigerarla (entre 2 °C y 8 °C) desde que la prepare hasta el momento de administración y consumirla en los 30 minutos posteriores a la preparación. No se debe guardar nada de la mezcla después de 30 minutos.

Su médico puede recomendar o prescribir la inclusión, además de la cisteamina, de uno o más suplementos para reponer los electrolitos importantes que se pierden por los riñones. Es importante que estos suplementos se tomen siguiendo exactamente las instrucciones. Si se olvidan varias dosis de los suplementos o se produce debilidad o somnolencia, consulte con su médico las instrucciones a seguir.

Es preciso realizar análisis de sangre regulares para medir la cantidad de cistina en los leucocitos y/o la concentración de cisteamina en la sangre para ayudar a determinar la dosis correcta de PROCYSBI. Usted o su médico concertarán la realización de estos análisis de sangre. Estos análisis se deben obtener 12,5 horas después de la dosis de la noche del día anterior y, después, a los 30 minutos de la dosis de la mañana. También es preciso realizar análisis periódicos de sangre y de orina para medir los niveles de los electrolitos importantes para ayudar a su médico o a usted a ajustar correctamente las dosis de estos suplementos.

Si toma más PROCYSBI del que debe

Si se ha ingerido mayor cantidad de PROCYSBI de la que le han prescrito, consulte a su médico inmediatamente o acuda al servicio de urgencias de un hospital. Es posible que sufra somnolencia.

Si olvidó tomar PROCYSBI

Si ha olvidado tomar una dosis, debe tomarla lo antes posible. Si faltan menos de cuatro horas para la siguiente dosis, debe saltar la toma olvidada y volver al esquema normal.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Consulte inmediatamente a un médico o un enfermero si nota alguno de los siguientes efectos adversos, es posible que necesite tratamiento médico urgente:

- Reacciones alérgicas graves (poco frecuentes): acuda a urgencias si tiene alguno de los siguientes signos de una reacción alérgica: habones, dificultad para respirar, inflamación de la cara, los labios, la lengua o la garganta.

Si se produce alguno de los siguientes efectos adversos, póngase en contacto con su médico inmediatamente. Dado que algunos de estos efectos adversos son graves, solicite a su médico que le explique los signos de alarma.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Erupción cutánea: informe inmediatamente a su médico. Es posible que se tenga que suspender temporalmente el tratamiento con PROCYSBI hasta que desaparezca la erupción. Si la erupción es grave, es posible que su médico le retire el tratamiento con cisteamina.
- Anomalías de la función hepática en los análisis de sangre. Su médico vigilará este efecto.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Lesiones cutáneas, lesiones óseas y problemas articulares: el tratamiento con dosis altas de cisteamina puede producir lesiones cutáneas. Estas incluyen estrías en la piel (que son como marcas de estiramiento), lesiones óseas (como fracturas), deformidades óseas y problemas articulares. Examínese la piel mientras esté tomando este medicamento. Notifique cualquier cambio a su médico. Su médico vigilará estos problemas.
- Recuento bajo de glóbulos blancos. Su médico vigilará este efecto.
- Síntomas del sistema nervioso central: algunos pacientes que toman cisteamina han sufrido convulsiones, depresión y demasiado sueño (somnia excesiva). Notifique a su médico si tiene estos síntomas.
- Problemas estomacales e intestinales (gastrointestinales): los pacientes que toman cisteamina han desarrollado úlceras y hemorragias. Notifique a su médico inmediatamente si sufre dolor de estómago o vomita sangre.
- También se ha notificado hipertensión intracraneal benigna, también denominada pseudotumor cerebral, con el uso de cisteamina. Este es un trastorno que consiste en un aumento de la presión del líquido que rodea al cerebro. Informe a su médico de inmediato si presenta alguno de los síntomas siguientes mientras está tomando PROCYSBI: zumbidos en los oídos, mareos, visión doble, visión borrosa, pérdida de visión, dolor en la parte posterior del ojo o dolor al moverlo. Su médico le realizará exploraciones oculares para describir y tratar este problema en su fase inicial, lo que contribuirá a disminuir la probabilidad de que pierda visión.

Los demás efectos adversos que se indican a continuación se facilitan con una estimación de la frecuencia con la que se pueden producir con PROCYSBI.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- náuseas
- vómitos
- pérdida de apetito
- diarrea
- fiebre
- sensación de sueño

Efectos adversos frecuentes:

- dolor de cabeza
- encefalopatía
- dolor abdominal
- dispepsia
- aliento desagradable y olor corporal
- ardor de estómago
- cansancio

Efectos adversos poco frecuentes:

- dolor de piernas
- escoliosis (desviación de la columna vertebral)
- fragilidad de los huesos
- cambio de color del cabello
- convulsiones
- nerviosismo
- alucinaciones
- efectos renales que se manifiestan por hinchazón de las extremidades y aumento de peso

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de PROCYSBI

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el sobre después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar los sobres en el embalaje exterior para protegerlos de la luz y la humedad.

Los sobres sin abrir se pueden conservar durante un periodo único de hasta 4 meses fuera de la nevera a temperaturas por debajo de 25 °C, tras lo cual el medicamento se debe desechar.

Cada sobre es de un solo uso.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de PROCYSBI

- El principio activo es cisteamina (en forma de bitartrato de mercaptamina).

PROCYSBI 75 mg granulado gastrorresistente

Cada sobre de granulado gastrorresistente contiene 75 mg de cisteamina.

PROCYSBI 300 mg granulado gastrorresistente

Cada sobre de granulado gastrorresistente contiene 300 mg de cisteamina.

- Los demás componentes son: celulosa microcristalina, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1), hipromelosa, talco, citrato de trietilo y laurilsulfato sódico (ver sección “PROCYSBI contiene sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

- PROCYSBI 75 mg se presenta en forma de granulado gastrorresistente de color blanco o blanquecino en sobres. Cada envase contiene 120 sobres.

- PROCYSBI 300 mg se presenta en forma de granulado gastroresistente de color blanco o blanquecino en sobres. Cada envase contiene 120 sobres.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.