

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

PROCYSBI 25 mg enterokapselit, kovat  
PROCYSBI 75 mg enterokapselit, kovat

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

PROCYSBI 25 mg enterokapseli, kova

Yksi kova enterokapseli sisältää merkaptamiinibitartraattia määrän joka vastaa 25 mg kysteamiinia.

PROCYSBI 75 mg enterokapseli, kova

Yksi kova enterokapseli sisältää merkaptamiinibitartraattia määrän joka vastaa 75 mg kysteamiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Enterokapseli, kova.

PROCYSBI 25 mg enterokapseli, kova

Vaaleansiniset koon 3 (15,9 x 5,8 mm) kovat kapselit, joihin on painettu merkintä ”25 mg” valkoisella musteella. Kapseleissa on vaaleansininen yläosa, johon on painettu ”PRO”-logo valkoisella musteella.

PROCYSBI 75 mg enterokapseli, kova

Vaaleansiniset koon 0 (21,7 x 7,6 mm) kovat kapselit, joihin on painettu merkintä ”75 mg” valkoisella musteella. Kapseleissa on tummansininen yläosa, johon on painettu ”PRO”-logo valkoisella musteella.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

PROCYSBI-valmiste on tarkoitettu todetun nefropaattisen kystinoosin hoitoon. Kysteamiini vähentää kystiinin kerääntymistä tiettyihin soluihin (esimerkiksi valkosoluihin, lihassoluihin ja maksasoluihin) nefropaattista kystinoosia sairastavilla potilailla. Jos hoito aloitetaan taudin varhaisvaiheessa, lääkkeellä pystytään viivyttämään munuaisten vajaatoiminnan kehittymistä.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

PROCYSBI-hoito tulee aloittaa vain kystinoosin hoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa. Kysteamiinihoito on aloitettava heti, kun diagnoosi on vahvistettu (eli kohonnut valkosolujen kystiiniarvo), jotta potilaalle olisi hoidosta mahdollisimman paljon hyötyä.

#### Annostus

Valkosolujen kystiinipitoisuus voidaan mitata monilla eri menetelmillä, kuten erityisillä valkosolujen alaryhmien määrityksillä (esimerkiksi granulosityttimäärityksellä) tai leukosyyttisekamäärityksellä. Kullakin määrityksellä on eri viitearvot. Terveystieteiden ammattilaisten on käytettävä viitteinä yksittäisten testilaboratorioiden määrityskohtaisia hoidon tavoitearvoja päättäessään kystinoosipotilaiden diagnoosista ja PROCYSBI-annostuksesta. Hoidon tavoitteena on esimerkiksi pitää valkosolujen kystiinipitoisuus pienempänä kuin 1 nmol hemikystiiniä milligrammassa proteiinia

(leukosyyttisekamäärityksellä mitattuna) 30 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Niiden potilaiden, jotka saavat PROCYSBI-valmistetta vakioannoksena ja jotka eivät pääse mittaamaan valkosolujensa kystiiniarvoa helposti, hoidon tavoitteena on plasman kysteamiinipitoisuuden säilyttäminen suurempana kuin 0,1 mg/l 30 minuuttia lääkkeen ottamisesta.

Mittausajankohta: PROCYSBI on annettava 12 tunnin välein. Valkosolujen kystiiniarvo ja/tai plasman kysteamiiniarvo on määritettävä 12,5 tunnin kuluttua edellisen päivän ilta-annoksesta ja siis 30 minuutin kuluttua sitä seuraavan aamuannoksen jälkeen.

#### Lääkkeen vaihtaminen potilailla, jotka käyttävät kovia kysteamiinibitartraattikapseleita, joista lääkeainetta vapautuu välittömästi

Välittömästi vapautuvaa kysteamiinibitartraattia käyttävien kystinoosipotilaiden lääkitys voidaan vaihtaa sellaiseen päivittäiseen kokonaisannokseen PROCYSBI-valmistetta, joka vastaa heidän aiempaa päivittäistä kokonaisannostaan välittömästi vapautuvaa kysteamiinibitartraattia. Päivittäinen kokonaisannos on jaettava kahdella ja annettava 12 tunnin välein. Kysteamiinin suositeltu enimmäisannos on 1,95 g/m<sup>2</sup> päivässä. Suurempien annosten kuin 1,95 g/m<sup>2</sup> päivässä käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Niiden potilaiden, joiden välittömästi vapautuva kysteamiinibitartraattilääke vaihdetaan PROCYSBIin, valkosolujen kystiiniarvo on mitattava kahden viikon kuluessa ja sen jälkeen kolmen kuukauden välein, jotta voidaan arvioida, onko annos optimaalinen edellä kuvatun mukaisesti.

#### Vastadiagnosoidut aikuispotilaat

Diagnoosin hiljattain saaneiden aikuispotilaiden aloitusannos on 1/6–1/4 tavoitteena olevasta PROCYSBIin ylläpitoannoksesta. Tavoiteltu ylläpitoannos on 1,3 g/m<sup>2</sup> päivässä jaettuna kahteen annokseen, jotka on otettava 12 tunnin välein (ks. alla oleva taulukko 1). Annosta on suurennettava, mikäli potilas sietää lääkettä riittävästi ja mikäli valkosolujen kystiiniarvo pysyy suurempana kuin 1 nmol hemikystiiniä milligrammassa proteiinia (leukosyyttisekamäärityksellä mitattuna).

Kysteamiinin suositeltu enimmäisannos on 1,95 g/m<sup>2</sup> päivässä. Suurempien annosten kuin 1,95 g/m<sup>2</sup> päivässä käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Valmisteyhteenvedossa annetut tavoitearvot on saatu leukosyyttisekamäärityksellä. On huomattava, että kystiiniarvojen hoidon tavoitearvot ovat määrityskohtaisia ja että eri määrityksillä on erityiset viitearvot. Siksi terveydenhuollon ammattilaisten on käytettävä viiteinä yksittäisten testilaboratorioiden määrityskohtaisia hoidon tavoitearvoja.

#### Vasta diagnoosin saaneet lapsipotilaat

Tavoiteltu ylläpitoannos 1,3 g/m<sup>2</sup> päivässä voidaan määrittää seuraavan taulukon avulla; siinä otetaan huomioon sekä kehon pinta-ala että potilaan paino.

Taulukko 1: Suositeltu annos

Paino kilogrammoina	Suosittelut annos (mg) 12 tunnin välein*
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

\*Suurempi annos saattaa olla tarpeen, jotta valkosolujen kystiiniarvo tavoitearvo saavutetaan.

Suurempien annosten kuin 1,95 g/m<sup>2</sup> päivässä käyttöä ei suositella.

### Annoksen unohtaminen

Mikäli lääkeannos on jäänyt ottamatta, se on otettava mahdollisimman pian. Jos seuraava annos on otettava neljän tunnin kuluessa, unohtunut annos jätetään ottamatta ja noudatetaan normaalia lääkkeenottoaikataulua. Lääkettä ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta.

### Erityispotilasryhmät

#### *Lääkettä huonosti sietävät potilaat*

Lääkettä huonosti sietäville potilaille lääkkeestä koituu kuitenkin merkittävää hyötyä, jos valkosolujen kystiiniipitoisuus on alle 2 nmol hemikystiiniä milligrammassa proteiinia (leukosyyttisekamäärityksellä mitattuna). Kysteamiiniannosta voidaan suurentaa enintään tasolle 1,95 g/m<sup>2</sup> päivässä tämän pitoisuuden saavuttamiseksi. Kun välittömästi vapautuvan kysteamiinibitartraatin annos on ollut 1,95 g/m<sup>2</sup> päivässä, on havaittu, että hoidon keskeytykset ovat lisääntyneet intoleranssin ja haittavaikutusten yleistymisen vuoksi. Jos potilas sietää kysteamiinia aluksi huonosti mahasuolikanavan oireiden vuoksi tai jos hänellä esiintyy ohimenevää ihottumaa, hoito on lopetettava väliaikaisesti ja aloitettava uudestaan pienemmällä annoksella, jota suurennetaan vähitellen tarkoituksenmukaiseen annokseen (ks. kohta 4.4).

#### *Potilaat, jotka käyvät dialyysissä tai joille on tehty munuaisensiirto*

On jonkin verran kokemusta siitä, että dialyysipotilaat sietävät tiettyjä kysteamiinin muotoja huonommin (eli heillä ilmenee enemmän haittavaikutuksia). Näiden potilaiden valkosolujen kystiiniipitoisuuden tarkka seuranta on suositeltavaa.

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa, mutta valkosolujen kystiiniipitoisuutta on seurattava.

#### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa, mutta valkosolujen kystiiniipitoisuutta on seurattava.

### Antotapa

Suun kautta.

Tämä lääkevalmiste voidaan ottaa nielemällä ehjät kapselit; vaihtoehtoisesti kapselin sisältö (suolistoliukoisia pieniä helmiä) voidaan ottaa ruoan päälle siroteltuna tai maharuokintaletkun kautta. Älä murskaa tai pureskele kapseleita tai kapseleiden sisältöä.

### Lääkkeen ottaminen ruoan kanssa

Kysteamiinibitartraatti voidaan ottaa happaman hedelmämehun tai veden kanssa.

Kysteamiinitartraattia ei pidä ottaa paljon rasvaa tai proteiineja sisältävien eikä jäädytettyjen ruokien (kuten jäätelön) kanssa. Potilaiden on pyrittävä välttämään aterioiden ja maitotuotteiden nauttimista vähintään tuntia ennen PROCYSBI-valmisteen ottamista ja tunnin ajan sen ottamisen jälkeen. Jos tämän ohjeen noudattaminen ei ole mahdollista, potilas saa syödä vain pienen määrän (noin 100 grammaa) ruokaa (mieluiten hiilihydraatteja) PROCYSBI-valmisteen ottamista edeltävän ja sitä seuraavan tunnin aikana. On tärkeää, että PROCYSBI-valmisteen käyttämisen yhteydessä toimitaan ruoan suhteen jatkuvasti yhtenäisellä ja toistettavalla tavalla (ks. kohta 5.2).

Noin kuuden vuoden ikäisillä ja sitä nuoremmilla lapsipotilailla on aspiraation riski. Sen vuoksi kovat kapselit on avattava ja sisältö on sekoitettava ruokaan tai nesteeseen, jotka on lueteltukohdassa 6.6.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kaikille kysteamiinin muodoille (merkaptamiinille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yliherkkyys penisillamiinille.
- Imetys.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Suurempien annosten kuin 1,95 g/m<sup>2</sup> päivässä käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.2).

Suun kautta otettavan kysteamiinin ei ole osoitettu ehkäisevän kystiinekiteiden kertymistä silmiin. Mikäli kysteamiinisilmätippoja on käytetty tähän tarkoitukseen, niiden käyttöä on syytä jatkaa.

Jos raskaus todetaan tai sitä suunnitellaan, hoitoa on harkittava tarkkaan, ja potilasta on varoitettava kysteamiinin mahdollisesta teratogeenisuuden riskistä (ks. kohta 4.6).

Kokonaisia PROCYSBI-kapseleita ei pidä antaa noin 6-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille aspiraatiovaaran vuoksi (ks. kohta 4.2).

##### Iho

Vaikeista iholeesioista on ilmoitettu potilailta, joita on hoidettu suurilla annoksilla välittömästi vapautuvaa kysteamiinibitartraattia tai muilla kysteamiinisuoloilla. Leesiot ovat reagoineet kysteamiiniannoksen pienentämiseen. Lääkäreiden on seurattava kysteamiinia saavien potilaiden ihon ja luuston kuntoa.

Jos ihon tai luuston poikkeavuuksia ilmenee, kysteamiinin annosta on pienennettävä tai lääkitys on lopetettava. Hoito voidaan aloittaa uudestaan pienemmällä annoksella tarkassa seurannassa, ja annosta on titrattava hitaasti asianmukaiseen hoitavaan annokseen (ks. kohta 4.2). Jos potilaalle kehittyy vaikea ihottuma, kuten erythema multiforme bulloso tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi, kysteamiinihoitoa ei saa aloittaa uudestaan (ks. kohta 4.8).

##### Ruoansulatuselimistö

Maha-suolikanavan haavaumia ja verenvuotoa on ilmoitettu välittömästi vapautuvaa kysteamiinibitartraattia saavilla potilailla. Lääkäreiden on tarkkailtava potilaita haavaumien ja verenvuodon merkkien varalta, ja heidän on myös kerrottava potilaille ja/tai näiden huoltajille vakavan ruoansulatuselimistöön kohdistuvan myrkyllisyyden merkeistä ja oireista sekä siitä, mitä on tehtävä, jos niitä esiintyy.

Kysteamiinin käyttöön on liitetty ruoansulatuskanavan oireita, joita ovat esimerkiksi pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus ja vatsakipu.

Kystistä fibroosia sairastavilla potilailla kuvattiin esiintyvän sykkyräsuolen, umpisuolen ja paksusuolen kuroumaa (fibrotisoituva kolonopatia), kun heitä hoidettiin suuriannoksilla haimaentsyymitableteilla, joiden enteropäällysteessä oli metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeria (1:1). Se on yksi PROCYSBI-valmisteen apuaineista. Varotoimena epätavalliset vatsan alueen oireet tai niiden muutokset on arvioitava lääketieteellisesti fibrotisoituvan kolonopatian mahdollisuuden poissulkemiseksi.

##### Keskushermosto

Kysteamiinin käyttöön on liitetty keskushermostoon kohdistuvia oireita, kuten kouristuksia, letargiaa, uneliaisuutta, masennusta ja enkefalopatiaa. Jos keskushermosto-oireita kehittyy, potilas on tutkittava huolellisesti ja annosta on tarvittaessa muutettava. Potilaita on kehoitettava välttämään mahdollisesti riskialttiita tehtäviä siihen saakka, kunnes tiedetään, mitä vaikutuksia kysteamiinilla on henkiseen toimintakykyyn (ks. kohta 4.7).

##### Leukopenia ja poikkeava maksan toiminta

Kysteamiinin käyttöön on silloin tällöin liitetty korjaantuva leukopenia ja poikkeava maksan toiminta. Sen vuoksi potilaan veriarvoja ja maksan toimintaa on seurattava.

## Hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen kohoaminen

Kysteamiinibitartraattihoitoon liittyvästä hyvänlaatuisesta kallonsisäisen paineen kohoamisesta (tai valeaivakasvaimesta) ja/tai näköhermon nystyn turvotuksesta on ilmoitettu. Nämä tilat ovat kuitenkin korjaantuneet, kun lääkitykseen on lisätty diureetti (markkinoille tulon jälkeinen kokemus välittömästi vapautuvasta kysteamiinibitartraatista). Lääkäreiden on kehotettava potilaita kertomaan seuraavista oireista: päänsärky, tinnitus, huimaus, pahoinvointi, kaksoiskuvat, näön sumentuminen, näönmenetys, silmäntakainen kipu tai silmien liikkeisiin liittyvä kipu. Säännöllinen silmätutkimus on tarpeen, jotta tämä tila havaittaisiin ajoissa, ja jos se kehittyy, hoito on aloitettava heti näönmenetyksen estämiseksi.

## PROCYSBI sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

On mahdollista, että kysteamiini on kliinisesti merkittävä CYP-entsyymien indusoija, P-gp:n ja BCRP:n estäjä suolistossa ja maksan soluunoton kuljettajaproteiinien (OATP1B1, OATP1B3 ja OCT1) estäjä.

## Elektrolyytti- ja kivennäisainesubstituution samanaikainen käyttö

Kysteamiinia voidaan käyttää Fanconin oireyhtymän hoidossa tarvittavien elektrolyytti- (paitsi bikarbonaatti-) ja kivennäisainesubstituuttien sekä D-vitamiinin ja kilpirauhashormonin kanssa. Bikarbonaatti on otettava vähintään tuntia ennen PROCYSBI-valmistetta tai aikaisintaan tunnin kuluttua siitä, jotta kysteamiinin mahdollinen varhainen vapautuminen vältetään.

Indometasiinia ja kysteamiinia on käytetty samanaikaisesti muutamilla potilailla. Munuaisensiirtopotilailla kysteamiinia on käytetty yhdessä hylkimisenestolääkkeiden kanssa.

Kun protonipumpun estäjää omepratsolia ja PROCYSBI-valmistetta annettiin samanaikaisesti *in vivo*, sillä ei ollut vaikutusta kysteamiinibitartraatille altistumiseen.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava teratogeenisuuden riskistä ja heitä on kehotettava käyttämään riittävää ehkäisyä hoidon ajan. Raskaustestistä on saatava negatiivinen tulos ennen hoidon aloittamista.

#### Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja kysteamiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta ja epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Hoitamattoman kystinoosin vaikutusta raskauteen ei myöskään tunneta. Siksi kysteamiinibitartraattia ei pidä käyttää raskauden aikana, ei varsinkaan ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä (ks. kohta 4.4).

Jos raskaus todetaan tai sitä suunnitellaan, hoito on harkittava tarkkaan

## Imetys

Ei tiedetä, erittykö kysteamiini rintamaitoon. Imettävillä naarailla ja vastasyntyneillä poikasilla tehtyjen eläinkokeiden tulosten perusteella (ks. kohta 5.3) imetys on vasta-aiheista PROCYSBI-valmistetta käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.3).

## Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Kystinoosia sairastavilta miespotilailta on ilmoitettu siittiökatoa.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Kysteamiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Kysteamiini voi aiheuttaa uneliaisuutta. Kun lääkitys aloitetaan, potilaiden pitää välttää mahdollisesti riskialttiita tehtäviä, kunnes tiedetään, miten lääke vaikuttaa kuhunkin potilaaseen.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Välittömästi vapautuvaa kysteamiinibitartraattia sisältävän valmisteen osalta noin 35 %:lla potilaista voidaan odottaa esiintyvän haittavaikutuksia. Ne kohdistuvat etupäässä ruoansulatuselimistöön ja keskushermostoon. Jos näitä reaktioita ilmenee kysteamiinihoidon alkuvaiheissa, sietokyky saattaa parantua, jos hoito keskeytetään väliaikaisesti ja aloitetaan vähitellen uudelleen.

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui terveitä vapaaehtoisia, yleisimmät haittavaikutukset olivat hyvin yleiset ruoansulatuselimistön oireet (16 %). Niitä esiintyi pääasiassa yksittäisinä tapahtumina, ja ne olivat lieviä tai keskivaikeita. Terveiden vapaaehtoisten haittavaikutusprofiili oli samanlainen kuin potilaiden turvallisuusprofiili ruoansulatuselimistön oireiden osalta (ripuli ja vatsakipu).

#### Taulukko haittavaikutuksista

Haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa ole tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

*Taulukko 2: Haittavaikutukset*

<b>MedDRA-elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys: haittavaikutus</b>
Veri ja imukudos	<i>Melko harvinainen:</i> Leukopenia
Immuunijärjestelmä	<i>Melko harvinainen:</i> Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>Hyvin yleinen:</i> Ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt	<i>Melko harvinainen:</i> Hermostuneisuus, hallusinaatiot
Hermosto	<i>Yleinen:</i> Päänsärky, enkefalopatia <i>Melko harvinainen:</i> Uneliaisuus, kouristukset
Ruoansulatuselimistö	<i>Hyvin yleinen:</i> Oksentelu, pahoinvointi, ripuli <i>Yleinen:</i> Vatsakipu, pahanhajuinen hengitys, ruoansulatushäiriöt, maha-suolitulehdus <i>Melko harvinainen:</i> Ruoansulatuskanavan haavauma
Iho ja ihonalainen kudos	<i>Yleinen:</i> Ihon poikkeava tuoksu, ihottuma

MedDRA-elinjärjestelmä	Yleisyys: haittavaikutus
	<i>Melko harvinainen:</i> Hiusten muuttunut väri, ihon arpijuovat, ihon hauraus (ontelositylämäinen valekasvain kyynärpäissä)
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Melko harvinainen:</i> Yliojentuvat nivelet, jalkakipu, pihtipolvet, osteopenia, kompressiomurtuma, skolioosi
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Melko harvinainen:</i> Nefroottinen oireyhtymä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Hyvin yleinen:</i> Letargia, kuume
	<i>Yleinen:</i> Voimattomuus
Tutkimukset	<i>Yleinen:</i> Maksan toiminnan kokeiden poikkeavuudet

### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

#### Kliinisistä tutkimuksista saatu kokemus PROCYSBI-valmisteesta

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa PROCYSBI-valmistetta verrattiin välittömästi vapautuvaan kysteamiinibitartraattiin, kolmanneksella potilaista esiintyi hyvin yleisesti ruoansulatuselimistön häiriöitä (pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua). Myös yleisiä hermoston häiriöitä (päänsärkyä, uneliaisuutta ja letargiaa) sekä yleisiä yleisoireita (voimattomuutta) havaittiin.

#### Markkinoille tulon jälkeinen kokemus välittömästi vapautuvasta kysteamiinibitartraatista

Välittömästi vapautuvasta kysteamiinibitartraatista on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia: hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen kohoaminen (tai valeaivokasvain), johon liittyy näköhermon nystyn turvotus; iholeesiot, ontelositylämäiset valekasvaimet, ihon arpijuovat, ihon hauraus, yliojentuvat nivelet, jalkakipu, pihtipolvet, osteopenia, kompressiomurtumat ja skolioosi (ks. kohta 4.4).

Kaksi nefroottinen oireyhtymä -tapauksia on ilmoitettu puolen vuoden kuluessa hoidon alkamisesta. Tila korjaantui asteittain hoidon lopettamisen jälkeen. Kudostutkimus (histologia) osoitti, että toisessa tapauksessa kyse oli munuaissierteen membranoosista munuaisherästäulehduksesta ja toisessa tapauksessa yliherkkyyteen liittyvästä interstitiaalisesta nefriitistä.

Muutamia kyynärpäissä ilmenevän Ehlers-Danlosin kaltaisen oireyhtymän tapauksia on raportoitu lapsilla, joita on hoidettu pitkäaikaisesti suurilla annoksilla erilaisia kysteamiinivalmisteita (kysteamiinihydrokloridi, kysteamiini tai kysteamiinibitartraatti); annokset olivat yleensä suurempia kuin enimmäisannos 1,95 g/m<sup>2</sup> päivässä. Joissakin tapauksissa iholeesiot liittyivät ihon arpijuoviin ja luustoleesioihin, jotka havaittiin ensimmäisen kerran röntgentutkimuksessa. Ilmoitettuja luuston häiriöitä olivat pihtipolvet, jalkakipu ja yliojentuvat nivelet, osteopenia, kompressiomurtumat ja skolioosi. Muutamissa tapauksissa, joissa tehtiin ihon histopatologinen tutkimus, tulokset viittasivat angioendotelioomatoosiin. Yksi potilas kuoli myöhemmin verisuonisairaudesta johtuvaan akuuttiin aivoinfarktiin. Joillakin potilailla kyynärpäiden iholeesiot hävisivät välittömästi vapautuvan kysteamiinin annoksen pienentämisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Kysteamiinin yliannostus voi aiheuttaa etenevää letargiaa.



Mahdollisten yliannostusten hoidossa on tuettava hengitys- ja kardiovaskulaaritoimintoja tarkoituksenmukaisesti. Spesifistä vasta-ainetta ei ole olemassa. Ei tiedetä, voidaanko kysteamiini poistaa hemodialyysillä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, aminohapot ja niiden johdokset, ATC-koodi: A16AA04.

Kysteamiini on yksinkertainen vakaa aminotioli ja kysteiniaminohapon hajoamistuote. Kysteamiini osallistuu lysosomeissa tioli-disulfidi-vaihtoreaktioon, jossa kystiini muuttuu kysteiniksi ja disulfidiseokseksi, joka sisältää kysteiniä ja kysteamiinia. Niistä molemmat voivat poistua kystinoosipotilaiden lysosomeista.

Terveillä ihmisillä valkosolujen kystiinipitoisuus on alle 0,2 nmol hemikystiiniä milligrammassa proteiinia, kun taas kystinoosin suhteen heterotsygoottisten ihmisten valkosolujen kystiinipitoisuus on normaalisti alle 1 nmol hemikystiiniä milligrammassa proteiinia leukosyyttisekamäärityksellä mitattuna. Henkilöillä, joilla on kystinoosi, tavataan valkosolujen kohonneita kystiinipitoisuuksia, jotka ovat yli 2 nmol hemikystiiniä milligrammassa proteiinia.

Näiden potilaiden valkosolujen kystiinipitoisuutta seurataan, jotta annos voitaisiin määrittää asianmukaisesti. Arvot mitataan 30 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta, kun potilaita hoidetaan PROCYSBI-valmisteella.

Keskeinen vaiheen 3 satunnaistettu vaihtovuoroinen farmakokineettinen ja farmakodynaaminen tutkimus (joka oli ensimmäinen koskaan tehty välittömästi vapautuvaa kysteamiinibitartraattia koskeva satunnaistettu tutkimus) osoitti, että kun potilaat saivat PROCYSBI-valmistetta 12 tunnin välein (Q12H), valkosolujen pienentynyt kystiinipitoisuus säilyi vakaana verrattuna välittömästi vapautuvaan kysteamiinibitartraattiin, jota annettiin kuuden tunnin välein (Q6H). Yhteensä 43 potilasta satunnaistettiin. Heistä 27 oli lapsia (6–12-vuotiaita), 15 nuorta (12–21-vuotiaita) ja yksi aikuinen. Kaikki sairastivat kystinoosia, ja heidän omien munuaistensa toiminta arvioitiin laskennallisen glomerulusten suodattumisnopeuden (GFR) perusteella (kehon pinta-alalla korjattuna), joka oli > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Näistä 43 potilaasta kaksi (2) sisarusta keskeytti tutkimuksen ensimmäisen vertailujakson lopussa. Toisella potilaalla syynä oli aiemmin suunniteltu leikkaus. Yhteensä 41 potilasta osallistui koko tutkimukseen suunnitelman mukaisesti. Kaksi potilasta suljettiin pois suunnitelman mukaisesta analyysistä, koska näiden potilaiden valkosolujen kystiinipitoisuus kohosi suuremmaksi kuin 2 nmol hemikystiiniä milligrammassa proteiinia sen vaiheen aikana, kun potilaille annettiin välittömästi vapautuvaa kysteamiinia. Lopulliseen suunnitelman mukaiseen tehokkuusanalyysiin sisältyi siis 39 potilasta.

*Taulukko 3: Välittömästi vapautuvan kysteamiinibitartraatin ja PROCYSBI-valmisteen antoa seuraavien valkosolujen kystiinipitoisuuksien vertailu*

<b>Suunnitelman mukainen populaatio (N = 39)</b>		
	Välittömästi vapautuva kysteamiinibitartraatti	PROCYSBI
Valkosolujen kystiinipitoisuus (LS-keskiarvo ± SE (keskivirhe)) / nmol hemikystiiniä / mg proteiinia*	0,44 ± 0,05	0,51 ± 0,05
Hoidon vaikutus (LS-keskiarvo ± SE; 95,8 % CI; p-arvo)	0,08 ± 0,03; 0,01–0,15; < 0,0001	

<b>Kaikki arvioitavat potilaat (ITT-populaatio) (N = 41)</b>		
	Välittömästi vapautuva kysteamiinibitartraatti	PROCYSBI
Valkosolujen kystiinipitoisuus (LS-keskiarvo ± SE) / nmol hemikystiiniä / mg proteiinia*	0,74 ± 0,14	0,53 ± 0,14
Hoidon vaikutus (LS-keskiarvo ± SE; 95,8 % CI; p-arvo)	-0,21 ± 0,14; -0,48–0,06; < 0,001	

\*Leukosyyttisekamäärityksellä mitattuna

Yhteensä 40 potilasta 41:stä (40/41), jotka osallistuivat vaiheen 3 tutkimuksen keskeiseen vaiheeseen, otettiin mukaan PROCYSBIä koskevaan prospektiiviseen tutkimukseen, joka oli avoin niin kauan kuin potilaiden lääkärit eivät voineet määrätä PROCYSBI-valmistetta. Tässä tutkimuksessa valkosolujen kystiiniarvo leukosyyttisekamäärityksellä mitattuna oli aina keskimäärin pienempi kuin optimaalinen kontrolliarvo, joka oli < 1 nmol hemikystiiniä milligrammassa proteiinia. Laskennallinen glomerulusten suodattumisnopeus (eGFR) ei muuttunut tutkimuspopulaatioissa ajan myötä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Suhteellinen biologinen hyötyosuus on noin 125 prosenttia verrattuna välittömästi vapautuvaan kysteamiiniin.

Lääkkeen ottaminen ruoan yhteydessä vähentää PROCYSBI-valmisteen imeytymistä 30 minuutin ajan ennen annoksen ottamista (altistus pienenee noin 35 prosenttia) ja 30 minuutin ajan annoksen ottamisen jälkeen (altistus pienenee 16 % kokonaisten kapseleiden ja 45 % avattujen kapseleiden osalta). Ruokailu kahden tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta ei vaikuttanut PROCYSBI-valmisteen imeytymiseen.

### Jakautuminen

Kysteamiinin sitoutuminen plasman proteiineihin, ensisijaisesti albumiiniin, *in vitro* on noin 54 prosenttia, eikä siihen ei vaikuta plasman lääkeainepitoisuus terapeuttisella alueella.

### Biotransformaatio

Virtsan kautta eliminoituvan kysteamiinin määrä oli 0,3–1,7 prosenttia kokonaispäiväannoksesta neljällä potilaalla. Suurin osa kysteamiinista erittyi sulfaattina.

*In vitro* -tiedot osoittavat, että kysteamiinibitartraatti metaboloituu todennäköisesti useiden CYP-entsyymien kautta, mukaan luettuina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP2E1. Sen sijaan CYP2A6 ja CYP3A4 eivät osallistuneet kysteamiinibitartraatin metaboliaan koeolosuhteissa.

### Eliminaatio

Kysteamiinibitartraatin loppuvaiheen puoliintumisaika on noin neljä tuntia.

Kysteamiinibitartraatti ei estä seuraavia entsyymejä *in vitro*: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4.

*In vitro*: Kysteamiinibitartraatti on P-gp:n ja OCT2:n substraatti, mutta se ei ole seuraavien proteiinien substraatti: BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ja OCT1. Kysteamiinibitartraatti ei ole OAT1-, OAT3- ja OCT2-proteiinien estäjä.

## Erityispotilasryhmät

Kysteamiinibitartraatin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erityispotilasryhmissä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Julkaistuissa kysteamiinia tarkastelleissa genotoksisuustutkimuksissa on ilmoitettu kromosomipoikkeamien induktiota viljellyissä eukaryoottisissa solulinjoissa. Spesifiset tutkimukset kysteamiinibitartraatista eivät osoittaneet mutageenisia vaikutuksia Amesin testissä tai klastogeenisia vaikutuksia hiiren mikrotumatestissä. Bakteereilla tehtävä takaisinmutaatiotutkimus (Amesin testi) tehtiin PROCYSBI-valmisteessa käytetyllä kysteamiinibitartraatilla. Kysteamiinibitartraatin ei havaittu aiheuttavan minkäänlaisia mutageenisia vaikutuksia tässä kokeessa.

Lisääntymiskokeissa ilmeni alkioon/sikiöön kohdistuvia myrkyllisiä vaikutuksia (resorptioita ja kiinnittymisen jälkeisiä alkiokuolemia) rotilla annostasolla 100 mg/kg/vrk ja kaneilla 50 mg/kg/vrk kysteamiinia. Rotilla teratogeenisia vaikutuksia on kuvattu, kun kysteamiinia on annettu elinten kehityskauden aikana annoksella 100 mg/kg/päivä.

Rotilla tämä vastaa annosta 0,6 g/m<sup>2</sup>/päivä, joka on hieman vähemmän kuin kysteamiinin suositeltu kliininen ylläpitoannos eli 1,30 g/m<sup>2</sup>/päivä. Rotilla havaittiin lisääntymiskyvyn heikkenevän, kun annos oli 375 mg/kg/päivä. Tämä annos hidasti myös painonnousua. Tämä annos vähensi myös poikasten painonnousua ja henkiinjäämistä imetyksen aikana. Suuret kysteamiiniannokset heikentävät imettävien emojen kykyä imettää jälkeläisiään. Kerta-annokset estävät prolaktiinin eritystä eläimillä.

Vastasyntyneillä rotilla kysteamiini aiheutti kaihia.

Suuret kysteamiiniannokset – joko suun kautta tai parenteraalisesti annettuna – aiheuttavat pohjukaisuolihaavaumia rotille ja hiirille mutta eivät apinoille. Lääkkeen kokeellinen anto aiheuttaa monilla eläinlajeilla somatostatiinivajetta. Tämän havainnon merkitys lääkkeen kliinisen käytön kannalta on epäselvä.

Kysteamiinibitartraattia sisältävistä kovista enterokapseleista ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Enterokapselin sisältö

mikrokiteinen selluloosa  
metakryylihapo – etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)  
hypromelloosi  
talkki  
trietyylisitraatti  
natriumlauryylisulfaatti

#### Enterokapselin kuori

gelatiini  
titaanidioksidi (E171)  
indigokarmiini (E132)

## Painomuste

sellakka  
povidoni K-17  
titaanidioksidi (E171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta  
Käytönaikainen kesto aika: 30 vuorokautta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä.  
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä valolle ja kosteudelle.  
Säilytä avattuna alle 25°C:n lämpötilassa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

#### PROCYSBI 25 mg enterokapseli, kova

50 ml:n valkoinen HDPE-purkki, joka sisältää 60 kovaa enterokapselia. Purkissa on yksi kuivausainetta sisältävä säiliö ja yksi happea imevä säiliö sekä polypropeenista valmistettu turvasuljin. Jokaisessa purkissa on kaksi muovisäiliötä, joiden tehtävänä on poistaa ylimääräinen kosteus ja suojata kapseleita ilman vaikutukselta.  
Pidä nämä kaksi säiliötä jokaisessa purkissa, joita käytät. Säiliöt voi hävittää purkin kanssa käytön jälkeen.

#### PROCYSBI 75 mg enterokapseli, kova

400 ml:n valkoinen HDPE-purkki, joka sisältää 250 kovaa enterokapselia. Purkissa on yksi kuivausainetta sisältävä säiliö ja kaksi happea imevä säiliö sekä polypropeenista valmistettu turvasuljin. Jokaisessa purkissa on kolme muovisäiliötä, joiden tehtävänä on poistaa ylimääräinen kosteus ja suojata kapseleita ilman vaikutukselta.  
Pidä nämä kolme säiliötä jokaisessa purkissa, joita käytät. Säiliöt voi hävittää purkin kanssa käytön jälkeen.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

#### Käsittely

##### Ruokaan sekoittaminen

Aamu- tai ilta-annoksen kapselit on avattava ja sisältö on siroteltava noin 100 grammaan omenasosetta tai hedelmähilloa. Sekoita lääkekapselin sisältö varovasti pehmeään ruokaan, jolloin syntyy kysteamiinirakeita ja ruokaa sisältävä seos. Seos on syötävä kokonaan (koko annos). Sen jälkeen voi juoda 250 ml sopivan hapanta nestettä, kuten hedelmämehua (esimerkiksi appelsiinimehua tai muuta hapanta hedelmämehua) tai vettä. Seos on syötävä kahden tunnin kuluessa sen valmistamisesta, ja se voidaan säilyttää jääkaapissa valmistuksen ja käyttämisen välisen ajan.

### Annostelu ravintoletkun kautta

Aamu- tai ilta-annoksen kapselit on avattava ja sisältö on sekoitettava noin 100 grammaan omenasosetta tai hedelmähilloa. Sekoita lääkekapselin sisältö varovasti pehmeään ruokaan, jolloin syntyy kysteamiinirakeita ja pehmeää ruokaa sisältävä seos. Annostelee seos sen jälkeen katetrikärkiruiskulla PEG-letkun, nenä-mahaletkun tai PEJ-letkun kautta. Ennen PROCYSBI-valmisteen antamista: Avaa PEG-letkun painike ja liitä ravintoletku. Puhdista painike huuhtelemalla 5 ml:lla vettä. Vedä seos ruiskuun. On suositeltavaa käyttää katetrikärkiruiskua, joka on kooltaan enintään 60 ml, ja joko suoraa tai bolustyypistä ravintoletkua. Aseta PROCYSBI-valmisteen ja omenasoseen/hedelmähillon seosta sisältävän ruiskun suu ravintoletkun suulle ja täytä kokonaan seoksella. Annon aikana ruiskua kannattaa painaa kevyesti ja ravintoletku pitää vaakatasossa tukkeutumisen välttämiseksi. Lisäksi tukkeutumista voidaan ehkäistä syöttämällä sitkaista ravintoa, kuten omenasosetta tai hedelmähilloa, noin 10 ml 10 sekunnin välein, kunnes ruisku on täysin tyhjä. Toista edellä kuvattua vaihetta, kunnes kaikki seos on annettu. Vedä PROCYSBI-valmisteen annon jälkeen toiseen ruiskuun 10 ml hedelmämehua tai vettä ja huuhtelee PEG-letku, jotta PEG-letkuun ei jää yhtään omenasoseen/hedelmähillon ja rakeiden seosta.

Seos on annettava kahden tunnin kuluessa sen valmistamisesta, ja se on säilytettävä jääkaapissa valmistuksen ja käyttämisen välisen ajan. Seosta ei saa säästää.

### Sekoittaminen appelsiinimehuun tai muuhun happamaan hedelmämehuun tai veteen

Aamu- tai ilta-annoksen kapselit on avattava ja sisältö on sekoitettava 100–150 ml:aan hapanta hedelmämehua tai vettä. Annos voidaan antaa seuraavilla tavoilla:

- Vaihtoehto 1/ruisku: Sekoita seosta varovasti viiden minuutin ajan ja vedä kysteamiinirakeita ja hapanta hedelmämehua tai vettä sisältävä seos ruiskuun.
- Vaihtoehto 2/muki: Sekoita seosta varovasti viiden minuutin ajan kupissa tai ravista sitä kevyesti viiden minuutin ajan kannellisessa mukissa (esimerkiksi nokkamukissa). Juo kysteamiinirakeita ja hapanta hedelmämehua tai vettä sisältävä seos.

Seos on otettava (juotava) 30 minuutin kuluessa sen valmistamisesta, ja se voidaan säilyttää jääkaapissa valmistuksen ja ottamisen välisen ajan.

### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06. syyskuuta 2013  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. Heinäkuu 2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PROCYSBI 75 mg enterorakeet  
PROCYSBI 300 mg enterorakeet

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### PROCYSBI 75 mg enterorakeet

Yksi annospussi sisältää merkaptamiinibitartraattia määrän joka vastaa 75 mg kysteamiinia.

### PROCYSBI 300 mg enterorakeet

Yksi annospussi sisältää merkaptamiinibitartraattia määrän joka vastaa 300 mg kysteamiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Enterorakeet.

Valkoiset tai luonnonvalkoiset rakeet.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

PROCYSBI-valmiste on tarkoitettu todetun nefropaattisen kystinoosin hoitoon. Kysteamiini vähentää kystiinin kerääntymistä tiettyihin soluihin (esimerkiksi valkosoluihin, lihassoluihin ja maksasoluihin) nefropaattista kystinoosia sairastavilla potilailla. Jos hoito aloitetaan taudin varhaisvaiheessa, lääkkeellä pystytään viivyttämään munuaisten vajaatoiminnan kehittymistä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

PROCYSBI-hoito tulee aloittaa vain kystinoosin hoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa. Kysteamiinihoito on aloitettava heti, kun diagnoosi on vahvistettu (eli kohonnut valkosolujen kystiiniarvo), jotta potilaalle olisi hoidosta mahdollisimman paljon hyötyä.

#### Annostus

Valkosolujen kystiinipitoisuus voidaan mitata monilla eri menetelmillä, kuten erityisillä valkosolujen alaryhmien määrityksillä (esimerkiksi granulosityttimäärityksellä) tai leukosyyttisekamäärityksellä. Kullakin määrityksellä on eri viitearvot. Terveystieteiden ammattilaisten on käytettävä viitteinä yksittäisten testilaboratorioiden määrityskohtaisia hoidon tavoitearvoja päättäessään kystinoosipotilaiden diagnoosista ja PROCYSBI-annostuksesta. Hoidon tavoitteena on esimerkiksi pitää valkosolujen kystiinipitoisuus pienempänä kuin 1 nmol hemikystiiniä milligrammassa proteiinia (leukosyyttisekamäärityksellä mitattuna) 30 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Niiden potilaiden, jotka saavat PROCYSBI-valmistetta vakioannoksena ja jotka eivät pääse mittaamaan valkosolujensa kystiiniarvoa helposti, hoidon tavoitteena on plasman kysteamiinipitoisuuden säilyttäminen suurempana kuin 0,1 mg/l 30 minuuttia lääkkeen ottamisesta. Mittausajankohta: PROCYSBI on annettava 12 tunnin välein. Valkosolujen kystiiniarvo ja/tai plasman kysteamiiniarvo on määritettävä 12,5 tunnin kuluttua edellisen päivän ilta-annoksesta ja siis 30 minuutin kuluttua sitä seuraavan aamuannoksen jälkeen.

Lääkkeen vaihtaminen potilailla, jotka käyttävät kovia kysteamiinibitartraattikapseleita, joista lääkeainetta vapautuu välittömästi

Välittömästi vapautuvaa kysteamiinibitartraattia käyttävien kystinoosipotilaiden lääkitys voidaan vaihtaa sellaiseen päivittäiseen kokonaisannokseen PROCYSBI-valmistetta, joka vastaa heidän aiempaa päivittäistä kokonaisannostaan välittömästi vapautuvaa kysteamiinibitartraattia. Päivittäinen kokonaisannos on jaettava kahdella ja annettava 12 tunnin välein. Kysteamiinin suositeltu enimmäisannos on 1,95 g/m<sup>2</sup> päivässä. Suurempien annosten kuin 1,95 g/m<sup>2</sup> päivässä käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Niiden potilaiden, joiden välittömästi vapautuva kysteamiinibitartraattilääke vaihdetaan PROCYSBIin, valkosolujen kystiinipitoisuus on mitattava kahden viikon kuluessa ja sen jälkeen kolmen kuukauden välein, jotta voidaan arvioida, onko annos optimaalinen edellä kuvatun mukaisesti.

Vastadiagnosoidut aikuispotilaat

Diagnoosin hiljattain saaneiden aikuispotilaiden aloitusannos on 1/6–1/4 tavoitteena olevasta PROCYSBIin ylläpitoannoksesta. Tavoiteltu ylläpitoannos on 1,3 g/m<sup>2</sup> päivässä jaettuna kahteen annokseen, jotka on otettava 12 tunnin välein (ks. alla oleva taulukko 1). Annosta on suurennettava, mikäli potilas sietää lääkettä riittävästi ja mikäli valkosolujen kystiinipitoisuus pysyy suurempana kuin 1 nmol hemikystiiniä milligrammassa proteiinia (leukosyyttisekamäärityksellä mitattuna). Kysteamiinin suositeltu enimmäisannos on 1,95 g/m<sup>2</sup> päivässä. Suurempien annosten kuin 1,95 g/m<sup>2</sup> päivässä käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Valmisteyhteenvedossa annetut tavoitearvot on saatu leukosyyttisekamäärityksellä. On huomattava, että kystiinivajeen hoidon tavoitearvot ovat määrityskohtaisia ja että eri määrityksillä on erityiset viitearvot. Siksi terveydenhuollon ammattilaisten on käytettävä viitteinä yksittäisten testilaboratorioiden määrityskohtaisia hoidon tavoitearvoja.

Vasta diagnoosin saaneet lapsipotilaat

Tavoiteltu ylläpitoannos 1,3 g/m<sup>2</sup> päivässä voidaan määrittää seuraavan taulukon avulla; siinä otetaan huomioon sekä kehon pinta-ala että potilaan paino.

*Taulukko 1: Suositeltu annos*

<b>Paino kilogrammoina</b>	<b>Suosittelut annos (mg) 12 tunnin välein*</b>
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

\*Suurempi annos saattaa olla tarpeen, jotta valkosolujen kystiinipitoisuuden tavoitearvo saavutetaan.

Suurempien annosten kuin 1,95 g/m<sup>2</sup> päivässä käyttöä ei suositella.

Tavoitellun ylläpitoannoksen saavuttamiseksi voidaan harkita 25 mg:n kovien PROCYSBI-enterokapselien käyttöä.

Annoksen unohtaminen

Mikäli lääkeannos on jäänyt ottamatta, se on otettava mahdollisimman pian. Jos seuraava annos on otettava neljän tunnin kuluessa, unohtunut annos jätetään ottamatta ja noudetaan normaalia lääkkeenottoaikataulua. Lääkettä ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta.



## Erityispotilasryhmät

### *Lääkettä huonosti sietävät potilaat*

Lääkettä huonosti sietäville potilaille lääkkeestä koituu kuitenkin merkittävää hyötyä, jos valkosolujen kystiiniipitoisuus on alle 2 nmol hemikystiiniä milligrammassa proteiinia (leukosyyttisekamäärityksellä mitattuna). Kysteamiiniannosta voidaan suurentaa enintään tasolle 1,95 g/m<sup>2</sup> päivässä tämän pitoisuuden saavuttamiseksi. Kun välittömästi vapautuvan kysteamiinibitartraatin annos on ollut 1,95 g/m<sup>2</sup> päivässä, on havaittu, että hoidon keskeytykset ovat lisääntyneet intoleranssin ja haittavaikutusten yleistymisen vuoksi. Jos potilas sietää kysteamiinia aluksi huonosti mahasuolikanavan oireiden vuoksi tai jos hänellä esiintyy ohimenevää ihottumaa, hoito on lopetettava väliaikaisesti ja aloitettava uudestaan pienemmällä annoksella, jota suurennetaan vähitellen tarkoituksenmukaiseen annokseen (ks. kohta 4.4).

### *Potilaat, jotka käyvät dialyysissä tai joille on tehty munuaisensiirto*

On jonkin verran kokemusta siitä, että dialyysipotilaat sietävät tiettyjä kysteamiinin muotoja huonommin (eli heillä ilmenee enemmän haittavaikutuksia). Näiden potilaiden valkosolujen kystiiniipitoisuuden tarkka seuranta on suositeltavaa.

### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa, mutta valkosolujen kystiiniipitoisuutta on seurattava.

### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa, mutta valkosolujen kystiiniipitoisuutta on seurattava.

## Antotapa

Suun kautta.

Tämä lääkevalmiste voidaan antaa avaamalla annospussi ja sirottamalla annospussin sisältö (suolistoliukoisia pieniä helmiä) ruokaan tai juomaan tai antamalla se maharuokintaletkun kautta. Älä murskaa tai pureskele rakeita, sillä se vahingoittaa enteropäällystettä.

### Lääkkeen ottaminen ruoan kanssa

Kysteamiinibitartraatti voidaan ottaa happaman hedelmämehun tai veden kanssa.

Kysteamiinitartraattia ei pidä ottaa paljon rasvaa tai proteiineja sisältävien eikä jäädytettyjen ruokien (kuten jäätelön) kanssa. Potilaiden on pyrittävä välttämään aterioiden ja maitotuotteiden nauttimista vähintään tuntia ennen PROCYSBI-valmisteen ottamista ja tunnin ajan sen ottamisen jälkeen. Jos tämän ohjeen noudattaminen ei ole mahdollista, potilas saa syödä vain pienen määrän (noin 100 grammaa) ruokaa (mieluiten hiilihydraatteja) PROCYSBI-valmisteen ottamista edeltävän ja sitä seuraavan tunnin aikana. On tärkeää, että PROCYSBI-valmisteen käyttämisen yhteydessä toimitaan ruoan suhteen jatkuvasti yhtenäisellä ja toistettavalla tavalla (ks. kohta 5.2).

Noin kuuden vuoden ikäisillä ja sitä nuoremmilla lapsipotilailla on aspiraation riski. Sen vuoksi kovat kapselit on avattava ja sisältö on sekoitettava ruokaan tai nesteeseen, jotka on lueteltu seuraavassa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kaikille kysteamiinin muodoille (merkaptamiinille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yliherkkyys penisillamiinille.
- Imetys.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Suurempien annosten kuin 1,95 g/m<sup>2</sup> päivässä käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.2).

Suun kautta otettavan kysteamiinin ei ole osoitettu ehkäisevän kystiinkiteiden kertymistä silmiin. Mikäli kysteamiinisilmätippoja on käytetty tähän tarkoitukseen, niiden käyttöä on syytä jatkaa.

Jos raskaus todetaan tai sitä suunnitellaan, hoitoa on harkittava tarkkaan, ja potilasta on varoitettava kysteamiinin mahdollisesta teratogeenisuuden riskistä (ks. kohta 4.6).

### Iho

Vaikeista iholeesioista on ilmoitettu potilailta, joita on hoidettu suurilla annoksilla välittömästi vapautuvaa kysteamiinibitartraattia tai muilla kysteamiinisuoloilla. Leesiot ovat reagoineet kysteamiiniannoksen pienentämiseen. Lääkäreiden on seurattava kysteamiinia saavien potilaiden ihon ja luuston kuntoa.

Jos ihon tai luuston poikkeavuuksia ilmenee, kysteamiinin annosta on pienennettävä tai lääkitys on lopetettava. Hoito voidaan aloittaa uudestaan pienemmällä annoksella tarkassa seurannassa, ja annosta on titrattava hitaasti asianmukaiseen hoitavaan annokseen (ks. kohta 4.2). Jos potilaalle kehittyy vaikea ihottuma, kuten erythema multiforme bullosum tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi, kysteamiinihoitoa ei saa aloittaa uudestaan (ks. kohta 4.8).

### Ruoansulatuselimistö

Maha-suolikanavan haavaumia ja verenvuotoa on ilmoitettu välittömästi vapautuvaa kysteamiinibitartraattia saavilla potilailta. Lääkäreiden on tarkkailtava potilaita haavaumien ja verenvuodon merkkien varalta, ja heidän on myös kerrottava potilaille ja/tai näiden hoitajille vakavan ruoansulatuselimistöön kohdistuvan myrkyllisyyden merkeistä ja oireista sekä siitä, mitä on tehtävä, jos niitä esiintyy.

Kysteamiinin käyttöön on liitetty ruoansulatuskanavan oireita, joita ovat esimerkiksi pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus ja vatsakipu.

Kystistä fibroosia sairastavilla potilailta kuvattiin esiintyvän sykkyräsuolen, umpisuolen ja paksusuolen kuroumaa (fibrotisoituva kolonopatia), kun heitä hoidettiin suuriannoksilla haimaentsyymitableteilla, joiden enteropäälysteessä oli metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeriä (1:1). Se on yksi PROCYSBI-valmisteen apuaineista. Varotoimena epätavalliset vatsan alueen oireet tai niiden muutokset on arvioitava lääketieteellisesti fibrotisoituvan kolonopatian mahdollisuuden poissulkemiseksi.

### Keskushermosto

Kysteamiinin käyttöön on liitetty keskushermostoon kohdistuvia oireita, kuten kouristuksia, letargiaa, uneliaisuutta, masennusta ja enkefalopatiaa. Jos keskushermosto-oireita kehittyy, potilas on tutkittava huolellisesti ja annosta on tarvittaessa muutettava. Potilaita on kehoitettava välttämään mahdollisesti riskialttiita tehtäviä siihen saakka, kunnes tiedetään, mitä vaikutuksia kysteamiinilla on henkiseen toimintakykyyn (ks. kohta 4.7).

### Leukopenia ja poikkeava maksan toiminta

Kysteamiinin käyttöön on silloin tällöin liitetty korjaantuva leukopenia ja poikkeava maksan toiminta. Sen vuoksi potilaan veriarvoja ja maksan toimintaa on seurattava.

### Hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen kohoaminen

Kysteamiinibitartraattihoitoon liittyvästä hyvänlaatuisesta kallonsisäisen paineen kohoamisesta (tai valeaiivokasvaimesta) ja/tai näköhermon nystyn turvotuksesta on ilmoitettu. Nämä tilat ovat kuitenkin korjaantuneet, kun lääkitykseen on lisätty diureetti (markkinoille tulon jälkeinen kokemus välittömästi vapautuvasta kysteamiinibitartraatista). Lääkäreiden on kehoitettava potilaita kertomaan seuraavista oireista: päänsärky, tinnitus, huimaus, pahoinvointi, kaksoiskuvat, näön sumentuminen, näönmenetyk-

silmäntakainen kipu tai silmien liikkeisiin liittyvä kipu. Säännöllinen silmätutkimus on tarpeen, jotta tämä tila havaittaisiin ajoissa, ja jos se kehittyy, hoito on aloitettava heti näönmenetyksen estämiseksi.

#### PROCYSBI sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

On mahdollista, että kysteamiini on kliinisesti merkittävä CYP-entsyymien indusoiija, P-gp:n ja BCRP:n estäjä suolistossa ja maksan soluunoton kuljettajaproteiinien (OATP1B1, OATP1B3 ja OCT1) estäjä.

#### Elektrolyytti- ja kivennäisainesubstituution samanaikainen käyttö

Kysteamiinia voidaan käyttää Fanconin oireyhtymän hoidossa tarvittavien elektrolyytti- (paitsi bikarbonaatti-) ja kivennäisainesubstituuttien sekä D-vitamiinin ja kilpirauhashormonin kanssa. Bikarbonaatti on otettava vähintään tuntia ennen PROCYSBI-valmistetta tai aikaisintaan tunnin kuluttua siitä, jotta kysteamiinin mahdollinen varhainen vapautuminen vältetään.

Indometasiinia ja kysteamiinia on käytetty samanaikaisesti muutamilla potilailla. Munuaisensiirtopotilailla kysteamiinia on käytetty yhdessä hylkimisenestolääkkeiden kanssa.

Kun protonipumpun estäjää omepratsolia ja PROCYSBI-valmistetta annettiin samanaikaisesti *in vivo*, sillä ei ollut vaikutusta kysteamiinibitartraatille altistumiseen.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava teratogeenisuuden riskistä ja heitä on kehoitettava käyttämään riittävää ehkäisyä hoidon ajan. Raskaustestistä on saatava negatiivinen tulos ennen hoidon aloittamista.

##### Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja kysteamiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta ja epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Hoitamattoman kystinoosin vaikutusta raskauteen ei myöskään tunneta. Siksi kysteamiinibitartraattia ei pidä käyttää raskauden aikana, ei varsinkaan ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä (ks. kohta 4.4).

Jos raskaus todetaan tai sitä suunnitellaan, hoito on harkittava tarkkaan.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö kysteamiini rintamaitoon. Imettävillä naarailla ja vastasyntyneillä poikasilla tehtyjen eläinkokeiden tulosten perusteella (ks. kohta 5.3) imetys on vasta-aiheista PROCYSBI-valmistetta käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.3).

##### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Kystinoosia sairastavilta miespotilailta on ilmoitettu siittiökatoa.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kysteamiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Kysteamiini voi aiheuttaa uneliaisuutta. Kun lääkitys aloitetaan, potilaiden pitää välttää mahdollisesti riskialttiita tehtäviä, kunnes tiedetään, miten lääke vaikuttaa kuhunkin potilaaseen.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Välittömästi vapautuvaa kysteamiinibitartraattia sisältävän valmisteen osalta noin 35 %:lla potilaista voidaan odottaa esiintyvän haittavaikutuksia. Ne kohdistuvat etupäässä ruoansulatuselimistöön ja keskushermostoon. Jos näitä reaktioita ilmenee kysteamiinihoidon alkuvaiheissa, sietokyky saattaa parantua, jos hoito keskeytetään väliaikaisesti ja aloitetaan vähitellen uudelleen.

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui terveitä vapaaehtoisia, yleisimmät haittavaikutukset olivat hyvin yleiset ruoansulatuselimistön oireet (16 %). Niitä esiintyi pääasiassa yksittäisinä tapahtumina, ja ne olivat lieviä tai keskivaikeita. Terveiden vapaaehtoisten haittavaikutusprofiili oli samanlainen kuin potilaiden turvallisuusprofiili ruoansulatuselimistön oireiden osalta (ripuli ja vatsakipu).

### Taulukko haittavaikutuksista

Haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa ole tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Haittavaikutukset

<b>MedDRA-elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys: haittavaikutus</b>
Veri ja imukudos	<i>Melko harvinainen:</i> Leukopenia
Immuunijärjestelmä	<i>Melko harvinainen:</i> Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>Hyvin yleinen:</i> Ruokahaluttomuus
Psykkiset häiriöt	<i>Melko harvinainen:</i> Hermostuneisuus, hallusinaatiot
Hermosto	<i>Yleinen:</i> Päänsärky, enkefalopatia <i>Melko harvinainen:</i> Uneliaisuus, kouristukset
Ruoansulatuselimistö	<i>Hyvin yleinen:</i> Oksentelu, pahoinvointi, ripuli <i>Yleinen:</i> Vatsakipu, pahanhajuinen hengitys, ruoansulatushäiriöt, maha-suolitulehdus <i>Melko harvinainen:</i> Ruoansulatuskanavan haavauma
Iho ja ihonalainen kudos	<i>Yleinen:</i> Ihon poikkeava tuoksu, ihottuma <i>Melko harvinainen:</i> Hiusten muuttunut väri, ihon arpijuovat, ihon hauraus (ontelosyylämäinen valeskasvain kyynärpäissä)
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Melko harvinainen:</i> Yliojentuvat nivelet, jalkakipu, pihtipolvet, osteopenia, kompressiomurtuma, skolioosi
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Melko harvinainen:</i> Nefroottinen oireyhtymä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Hyvin yleinen:</i> Letargia, kuume <i>Yleinen:</i> Voimattomuus
Tutkimukset	<i>Yleinen:</i> Maksan toiminnan kokeiden poikkeavuudet

## Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

### Kliinisistä tutkimuksista saatu kokemus PROCYSBI-valmisteesta

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa PROCYSBI-valmistetta verrattiin välittömästi vapautuvaan kysteamiinibitartraattiin, kolmanneksella potilaista esiintyi hyvin yleisesti ruoansulatuselimistön häiriöitä (pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua). Myös yleisiä hermoston häiriöitä (päänsärkyä, uneliaisuutta ja letargiaa) sekä yleisiä yleisoireita (voimattomuutta) havaittiin.

### Markkinoille tulon jälkeinen kokemus välittömästi vapautuvasta kysteamiinibitartraatista

Välittömästi vapautuvasta kysteamiinibitartraatista on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia: hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen kohoaminen (tai valeaivokasvain), johon liittyy näköhermon nystyn turvotus; iholeesiot, ontelosyylämäiset valekasvaimet, ihon arpijuovat, ihon hauraus, yliojentuvat nivelet, jalkakipu, pihtipolvet, osteopenia, kompressiomurtumat ja skolioosi (ks. kohta 4.4).

Kaksi nefroottinen oireyhtymä -tapausta on ilmoitettu puolen vuoden kuluessa hoidon alkamisesta. Tila korjaantui asteittain hoidon lopettamisen jälkeen. Kudostutkimus (histologia) osoitti, että toisessa tapauksessa kyse oli munuaissierteen membranoosista munuaiskerästulehduksesta ja toisessa tapauksessa yliherkkyyteen liittyvästä interstitiaalisesta nefriitistä.

Muutamia kyynärpäissä ilmenevän Ehlers-Danlosin kaltaisen oireyhtymän tapauksia on raportoitu lapsilla, joita on hoidettu pitkäaikaisesti suurilla annoksilla erilaisia kysteamiinivalmisteita (kysteamiinihydrokloridi, kysteamiini tai kysteamiinibitartraatti); annokset olivat yleensä suurempia kuin enimmäisannos 1,95 g/m<sup>2</sup> päivässä. Joissakin tapauksissa iholeesiot liittyivät ihon arpijuoviin ja luustoleesioihin, jotka havaittiin ensimmäisen kerran röntgentutkimuksessa. Ilmoitettuja luuston häiriöitä olivat pihtipolvet, jalkakipu ja yliojentuvat nivelet, osteopenia, kompressiomurtumat ja skolioosi. Muutamissa tapauksissa, joissa tehtiin ihon histopatologinen tutkimus, tulokset viittasivat angioendoteliomatoosiin. Yksi potilas kuoli myöhemmin verisuonisairaudesta johtuvaan akuuttiin aivoinfarktiin. Joillakin potilailla kyynärpäiden iholeesiot hävisivät välittömästi vapautuvan kysteamiinin annoksen pienentämisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Kysteamiinin yliannostus voi aiheuttaa etenevää letargiaa.

Mahdollisten yliannostusten hoidossa on tuettava hengitys- ja kardiovaskulaaritoimintoja tarkoituksenmukaisesti. Spesifistä vasta-ainetta ei ole olemassa. Ei tiedetä, voidaanko kysteamiini poistaa hemodialyysillä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruoansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, aminohapot ja niiden johdokset, ATC-koodi: A16AA04.

Kysteamiini on yksinkertainen vakaa aminotioli ja kysteiniaminohapon hajoamistuote. Kysteamiini osallistuu lysosomeissa tioli-disulfidi-vaihtoreaktioon, jossa kystiini muuttuu kysteiniiniksi ja

disulfidiseokseksi, joka sisältää kysteiiniä ja kysteamiinia. Niistä molemmat voivat poistua kystinoosipotilaiden lysosomeista.

Terveillä ihmisillä valkosolujen kystiinipitoisuus on alle 0,2 nmol hemikystiiniä milligrammassa proteiinia, kun taas kystinoosin suhteen heterotsygoottisten ihmisten valkosolujen kystiinipitoisuus on normaalisti alle 1 nmol hemikystiiniä milligrammassa proteiinia leukosyyttisekamäärityksellä mitattuna. Henkilöillä, joilla on kystinoosi, tavataan valkosolujen kohonneita kystiinipitoisuuksia, jotka ovat yli 2 nmol hemikystiiniä milligrammassa proteiinia.

Näiden potilaiden valkosolujen kystiinipitoisuutta seurataan, jotta annos voitaisiin määrittää asianmukaisesti. Arvot mitataan 30 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta, kun potilaita hoidetaan PROCYSBI-valmisteella.

Keskeinen vaiheen 3 satunnaistettu vaihtovuoroinen farmakokineettinen ja farmakodynaaminen tutkimus (joka oli ensimmäinen koskaan tehty välittömästi vapautuvaa kysteamiinibitartraattia koskeva satunnaistettu tutkimus) osoitti, että kun potilaat saivat PROCYSBI-valmistetta 12 tunnin välein (Q12H), valkosolujen pienentynyt kystiinipitoisuus säilyi vakaana verrattuna välittömästi vapautuvaan kysteamiinibitartraattiin, jota annettiin kuuden tunnin välein (Q6H). Yhteensä 43 potilasta satunnaistettiin. Heistä 27 oli lapsia (6–12-vuotiaita), 15 nuorta (12–21-vuotiaita) ja yksi aikuinen. Kaikki sairastivat kystinoosia, ja heidän omien munuaistensa toiminta arvioitiin laskennallisen glomerulusten suodattumisnopeuden (GFR) perusteella (kehon pinta-alalla korjattuna), joka oli > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Näistä 43 potilaasta kaksi (2) sisarusta keskeytti tutkimuksen ensimmäisen vertailujakson lopussa. Toisella potilaalla syynä oli aiemmin suunniteltu leikkaus. Yhteensä 41 potilasta osallistui koko tutkimukseen suunnitelman mukaisesti. Kaksi potilasta suljettiin pois suunnitelman mukaisesta analyysistä, koska näiden potilaiden valkosolujen kystiinipitoisuus kohosi suuremmaksi kuin 2 nmol hemikystiiniä milligrammassa proteiinia sen vaiheen aikana, kun potilaille annettiin välittömästi vapautuvaa kysteamiinia. Lopulliseen suunnitelman mukaiseen tehokkuusanalyysiin sisältyi siis 39 potilasta.

*Taulukko 3: Välittömästi vapautuvan kysteamiinibitartraatin ja PROCYSBI-valmisteen antoa seuraavien valkosolujen kystiinipitoisuuksien vertailu*

<b>Suunnitelman mukainen populaatio (N = 39)</b>		
	Välittömästi vapautuva kysteamiinibitartraatti	PROCYSBI
Valkosolujen kystiinipitoisuus (LS-keskiarvo ± SE (keskivirhe)) / nmol hemikystiiniä / mg proteiinia*	0,44 ± 0,05	0,51 ± 0,05
Hoidon vaikutus (LS-keskiarvo ± SE; 95,8 % CI; p-arvo)	0,08 ± 0,03; 0,01–0,15; < 0,0001	
<b>Kaikki arvioitavat potilaat (ITT-populaatio) (N = 41)</b>		
	Välittömästi vapautuva kysteamiinibitartraatti	PROCYSBI
Valkosolujen kystiinipitoisuus (LS-keskiarvo ± SE) / nmol hemikystiiniä / mg proteiinia*	0,74 ± 0,14	0,53 ± 0,14
Hoidon vaikutus (LS-keskiarvo ± SE; 95,8 % CI; p-arvo)	-0,21 ± 0,14; -0,48–0,06; < 0,001	

\*Leukosyyttisekamäärityksellä mitattuna

Yhteensä 40 potilasta 41:stä (40/41), jotka osallistuivat vaiheen 3 tutkimuksen keskeiseen vaiheeseen, otettiin mukaan PROCYSBIä koskevaan prospektiiviseen tutkimukseen, joka oli avoin niin kauan kuin potilaiden lääkärit eivät voineet määrätä PROCYSBI-valmistetta. Tässä tutkimuksessa valkosolujen kystiiniarvo leukosyyttisekamäärityksellä mitattuna oli aina keskimäärin pienempi kuin optimaalinen kontrolliarvo, joka oli < 1 nmol hemikystiiniä milligrammassa proteiinia. Laskennallinen glomerulusten suodattumisnopeus (eGFR) ei muuttunut tutkimuspopulaatiossa ajan myötä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Suhteellinen biologinen hyötyosuus on noin 125 prosenttia verrattuna välittömästi vapautuvaan kysteamiiniin.

Lääkkeen ottaminen ruoan yhteydessä vähentää PROCYSBI-valmisteen imeytymistä 30 minuutin ajan ennen annoksen ottamista (altistus pienenee noin 35 prosenttia) ja 30 minuutin ajan annoksen ottamisen jälkeen (altistus pienenee 16 % kokonaisten kapseleiden ja 45 % avattujen kapseleiden osalta). Ruokailu kahden tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta ei vaikuttanut PROCYSBI-valmisteen imeytymiseen.

### Jakautuminen

Kysteamiinin sitoutuminen plasman proteiineihin, ensisijaisesti albumiiniin, *in vitro* on noin 54 prosenttia, eikä siihen ei vaikuta plasman lääkeainepitoisuus terapeuttisella alueella.

### Biotransformaatio

Virtsan kautta eliminoituvan kysteamiinin määrä oli 0,3–1,7 prosenttia kokonaispäiväannoksesta neljällä potilaalla. Suurin osa kysteamiinista erittyi sulfaattina.

*In vitro* -tiedot osoittavat, että kysteamiinibitartraatti metaboloituu todennäköisesti useiden CYP-entsyymien kautta, mukaan luettuina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP2E1. Sen sijaan CYP2A6 ja CYP3A4 eivät osallistuneet kysteamiinibitartraatin metaboliaan koeolosuhteissa.

### Eliminaatio

Kysteamiinibitartraatin loppuvaiheen puoliintumisaika on noin neljä tuntia.

Kysteamiinibitartraatti ei estä seuraavia entsyymejä *in vitro*: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4.

*In vitro*: Kysteamiinibitartraatti on P-gp:n ja OCT2:n substraatti, mutta se ei ole seuraavien proteiinien substraatti: BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ja OCT1. Kysteamiinibitartraatti ei ole OAT1-, OAT3- ja OCT2-proteiinien estäjä.

### Erityispopulaatioryhmät

Kysteamiinibitartraatin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erityispopulaatioissa.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Julkaistuissa kysteamiinia tarkastelleissa genotoksisuustutkimuksissa on ilmoitettu kromosomipoikkeamien induktiota viljellyissä eukaryoottisissa solulinjoissa. Spesifiset tutkimukset kysteamiinibitartraatista eivät osoittaneet mutageenisia vaikutuksia Amesin testissä tai klastogeenisiä vaikutuksia hiiren mikrotumatestissä. Bakteereilla tehtävä takaisinmutaatiotutkimus (Amesin testi) tehtiin PROCYSBI-valmisteessa käytetyllä kysteamiinibitartraatilla. Kysteamiinibitartraatin ei havaittu aiheuttavan minkäänlaisia mutageenisia vaikutuksia tässä kokeessa.

Lisääntymiskokeissa ilmeni alkioon/sikiöön kohdistuvia myrkyllisiä vaikutuksia (resorptioita ja kiinnittymisen jälkeisiä alkiokuolemia) rotilla annostasolla 100 mg/kg/vrk ja kaneilla 50 mg/kg/vrk kysteamiinia. Rotilla teratogeenisiä vaikutuksia on kuvattu, kun kysteamiinia on annettu elinten kehityskauden aikana annoksella 100 mg/kg/päivä.

Rotilla tämä vastaa annosta 0,6 g/m<sup>2</sup>/päivä, joka on hieman vähemmän kuin kysteamiinin suositeltu kliininen ylläpitoannos eli 1,30 g/m<sup>2</sup>/päivä. Rotilla havaittiin lisääntymiskyvyn heikkenevän, kun annos oli 375 mg/kg/päivä. Tämä annos hidasti myös painonnousua. Tämä annos vähensi myös poikasten painonnousua ja henkiinjäämistä imetyksen aikana. Suuret kysteamiiniannokset heikentävät imettävien emojen kykyä imettää jälkeläisiään. Kerta-annokset estävät prolaktiinin eritystä eläimillä.

Vastasyntyneillä rotilla kysteamiini aiheutti kaihia.

Suuret kysteamiiniannokset – joko suun kautta tai parenteraalisesti annettuna – aiheuttavat pohjukaissuolihaavaumia rotille ja hiirille mutta eivät apinoille. Lääkkeen kokeellinen anto aiheuttaa monilla eläinlajeilla somatostatiinivajetta. Tämän havainnon merkitys lääkkeen kliinisen käytön kannalta on epäselvä.

Kysteamiinibitartraattia sisältävistä kovista enterokapseleista ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

mikrokiteinen selluloosa  
metakryylihapo – etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)  
hypromelloosi  
talkki  
trietyylisitraatti  
natriumlauryylisulfaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

Avaamattomia annospusseja voidaan säilyttää yhden korkeintaan neljän kuukauden jakson ajan alle 25°C:n lämpötilassa valolta ja kosteudelta suojattuina, minkä jälkeen lääkevalmiste on hävitettävä.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Ei saa jäättyä.

Pidä annospussit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

Kestoajan kuluessa lääkevalmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25°C) yhden neljän kuukauden jakson ajan (ks. kohta 6.3).

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Monikerroksisesta foliosta valmistetut annospussit: polyeteenitereftalaatti, alumiini ja pientiheyspolyeteeni (LDPE).

Pakkauskoko 120 annospussia.



## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Käsittely

Annospussit ovat kertakäyttöisiä.

#### Ruokaan sekoittaminen

Aamu- tai ilta-annoksen annospussit on avattava ja sisältö on siroteltava noin 100 grammaan omenasosetta tai hedelmähilloa. Sekoita lääkekapselin sisältö varovasti pehmeään ruokaan, jolloin syntyy kysteamiinirakeita ja ruokaa sisältävä seos. Seos on syötävä kokonaan (koko annos). Sen jälkeen voi juoda 250 ml sopivan hapanta nestettä, kuten hedelmämehua (esimerkiksi appelsiinimehua tai muuta hapanta hedelmämehua) tai vettä. Seos on syötävä kahden tunnin kuluessa sen valmistamisesta, ja se voidaan säilyttää jääkaapissa valmistuksen ja käyttämisen välisen ajan.

#### Annostelu ravintoletkun kautta

Aamu- tai ilta-annoksen annospussit on avattava ja sisältö on sekoitettava noin 100 grammaan omenasosetta tai hedelmähilloa. Sekoita lääkekapselin sisältö varovasti pehmeään ruokaan, jolloin syntyy kysteamiinirakeita ja pehmeää ruokaa sisältävä seos. Annostelee seos sen jälkeen katetrikärkiruiskulla PEG-letkun, nenä-mahaletkun tai PEJ-letkun kautta. Ennen PROCYSBI-valmisteen antamista: Avaa PEG-letkun painike ja liitä ravintoletku. Puhdista painike huuhtelemalla 5 ml:lla vettä. Vedä seos ruiskuun. On suositeltavaa käyttää katetrikärkiruiskua, joka on kooltaan enintään 60 ml, ja joko suoraa tai bolustyyppistä ravintoletkua. Aseta PROCYSBI-valmisteen ja omenasoseen/hedelmähillon seosta sisältävän ruiskun suu ravintoletkun suulle ja täytä kokonaan seoksella. Annon aikana ruiskua kannattaa painaa kevyesti ja ravintoletku pitää vaakatasossa tukkeutumisen välttämiseksi. Lisäksi tukkeutumista voidaan ehkäistä syöttämällä sitkaista ravintoa, kuten omenasosetta tai hedelmähilloa, noin 10 ml 10 sekunnin välein, kunnes ruisku on täysin tyhjä. Toista edellä kuvattua vaihetta, kunnes kaikki seos on annettu. Vedä PROCYSBI-valmisteen annon jälkeen toiseen ruiskuun 10 ml hedelmämehua tai vettä ja huuhtelee PEG-letku, jotta PEG-letkuun ei jää yhtään omenasoseen/hedelmähillon ja rakeiden seosta. Seos on annettava kahden tunnin kuluessa sen valmistamisesta, ja se on säilytettävä jääkaapissa valmistuksen ja käyttämisen välisen ajan. Seosta ei saa säästää.

#### Sekoittaminen appelsiinimehuun tai muuhun happamaan hedelmämehuun tai veteen

Aamu- tai ilta-annoksen annospussit on avattava ja sisältö on sekoitettava 100–150 ml:aan hapanta hedelmämehua tai vettä. Annos voidaan antaa seuraavilla tavoilla:

- Vaihtoehto 1/ruisku: Sekoita seosta varovasti viiden minuutin ajan ja vedä kysteamiinirakeita ja hapanta hedelmämehua tai vettä sisältävä seos ruiskuun.
- Vaihtoehto 2/muki: Sekoita seosta varovasti viiden minuutin ajan kupissa tai ravista sitä kevyesti viiden minuutin ajan kannellisessa mukissa (esimerkiksi nokkamukissa). Juo kysteamiinirakeita ja hapanta hedelmämehua tai vettä sisältävä seos.

Seos on otettava (juotava) 30 minuutin kuluessa sen valmistamisesta, ja se voidaan säilyttää jääkaapissa valmistuksen ja ottamisen välisen ajan.

### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/861/003

EU/1/13/861/004

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06. syyskuuta 2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. Heinäkuu 2018

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

PROCYSBI 25 mg enterokapselit, kovat  
kysteamiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova enterokapseli sisältää merkaptamiinibitartraattia määrän joka vastaa 25 mg kysteamiinia

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Enterokapseli, kova

60 kovaa enterokapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Hävitettävä 30 päivän kuluttua foliosinetin avaamisesta.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.  
Säilytä avattuna alle 25°C:n lämpötilassa.  
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä valolle ja kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/861/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

PROCYSBI 25 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

PROCYSBI 25 mg enterokapselit, kovat  
kysteamiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova enterokapseli sisältää merkaptamiinibitartraattia määrän joka vastaa 25 mg kysteamiinia

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Enterokapseli, kova

60 kovaa enterokapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Hävitettävä 30 päivän kuluttua foliosinetin avaamisesta.

Avaamispäivä:

Hävittämispäivä:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.

Säilytä avattuna alle 25°C:n lämpötilassa.

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä valolle ja kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/861/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

PROCYSBI 75 mg enterokapselit, kovat  
kysteamiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova enterokapseli sisältää merkaptamiinibitartraattia määrän joka vastaa 75 mg kysteamiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Enterokapseli, kova

250 kovaa enterokapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Hävitettävä 30 päivän kuluttua foliosinetin avaamisesta.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.  
Säilytä avattuna alle 25°C:n lämpötilassa.  
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä valolle ja kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/861/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

PROCYSBI 75 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

PROCYSBI 75 mg enterokapselit, kovat  
kysteamiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova enterokapseli sisältää merkaptamiinibitartraattia määrän joka vastaa 75 mg kysteamiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Enterokapseli, kova

250 kovaa enterokapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Hävitettävä 30 päivän kuluttua foliosinetin avaamisesta.

Avaamispäivä:

Hävittämispäivä:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätä.

Säilytä avattuna alle 25°C:n lämpötilassa.

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä valolle ja kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/861/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

PROCYSBI 75 mg enterorakeet  
kysteamiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi annospussi sisältää merkaptamiinibitartraattia määrän joka vastaa 75 mg kysteamiinia

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Enterorakeet

120 annospussia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Annospussit ovat kertakäyttöisiä.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.  
Ei saa murskata tai pureskella.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.  
Ei saa jäättyä.  
Pidä annospussit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

Avaamattomia annospusseja voidaan säilyttää yhden korkeintaan neljän kuukauden jakson ajan alle 25 °C:n lämpötilassa, minkä jälkeen lääkevalmiste on hävitettävä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/861/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

PROCYSBI 75 mg rakeet

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**ANNOSPUSSI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

PROCYSBI 75 mg enterorakeet  
kysteamiini

**2. ANTOTAPA**

Suun kautta

Kertakäyttöinen.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

75 mg

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

PROCYSBI 300 mg enterorakeet  
kysteamiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi annospussi sisältää merkaptamiinibitartraattia määrän joka vastaa 300 mg kysteamiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Enterorakeet

120 annospussia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Annospussit ovat kertakäyttöisiä.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.  
Ei saa murskata tai pureskella.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.  
Ei saa jäättyä.  
Pidä annospussit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

Avaamattomia annospusseja voidaan säilyttää yhden korkeintaan neljän kuukauden jakson ajan alle 25 °C:n lämpötilassa, minkä jälkeen lääkevalmiste on hävitettävä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/861/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

PROCYSBI 300 mg rakeet

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**ANNOSPUSSI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

PROCYSBI 300 mg enterorakeet  
kysteamiini

**2. ANTOTAPA**

Suun kautta

Kertakäyttöinen.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

300 mg

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **PROCYSBI 25 mg enterokapselit, kovat PROCYSBI 75 mg enterokapselit, kovat**

kysteamiini (merkaptamiinibitartraatti)

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä PROCYSBI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat PROCYSBIä
3. Miten PROCYSBIä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. PROCYSBI:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä PROCYSBI on ja mihin sitä käytetään**

PROCYSBI sisältää vaikuttavana aineena kysteamiinia (tunnetaan myös nimellä merkaptamiini), ja sitä käytetään lasten ja aikuisten nefropaattisen kystinoosin hoitoon. Kystinoosi on sairaus, joka vaikuttaa siihen, miten elimistö toimii. Tässä sairaudessa kystiiniaminohappoa kerääntyy kehon eri elimiin, kuten munuaisiin, silmiin, lihaksiin, haimaan ja aivoihin. Kystiinin kerääntyminen aiheuttaa munuaisvaurion ja myös verensokerin, proteiinien ja elektrolyyttien liiallista erittymistä. Sairaus vaikuttaa eri elimiin eri iässä.

PROCYSBI on lääke, joka reagoi kystiinin kanssa ja vähentää sen pitoisuutta soluissa. Kysteamiinihoito on aloitettava välittömästi kystinoosidiagnoosin varmistumisen jälkeen, jotta siitä olisi mahdollisimman paljon apua.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat PROCYSBIä**

##### **Älä ota PROCYSBIä**

- jos olet allerginen kysteamiinille (tunnetaan myös nimellä merkaptamiini) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen penisillamiinille (Wilsonin taudin hoitoon käytettävälle lääkeaineelle, ei penisilliinille)
- jos imetät.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat PROCYSBIä.

- Koska suun kautta otettava kysteamiini ei estä kystiinikiteiden kertymistä silmiin, sinun pitää jatkaa kysteamiinisilmätippojen käyttämistä lääkärisi antamien ohjeiden mukaan.
- Alle 6-vuotiaille lapsille ei pitäisi antaa kokonaisia kysteamiinikapseleita tukehtumisriskin vuoksi (ks. kohta 3 ”Miten PROCYSBIä otetaan – Antotapa”).

- Potilaille, joita hoidetaan suurilla annoksilla kysteamiinia, voi kehittyä vakavia ihovaurioita. Lääkäri seuraa ihosi ja luustosi kuntoa säännöllisesti ja vähentää lääkitystä tai lopettaa sen tarvittaessa (ks. kohta 4).
- Kysteamiinia käyttävillä potilailla voi esiintyä mahan ja suoliston haavaumia ja verenvuotoa (ks. kohta 4).
- Kysteamiinia käytettäessä voi esiintyä myös muita suolisto-oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta ja vatsakipua. Lääkärisi voi keskeyttää lääkityksen tai muuttaa annostasi, jos näitä oireita esiintyy.
- Kerro lääkärillesi, jos sinulla on epätavallisia vatsaoireita tai jos oireesi muuttuvat.
- Kysteamiinin käytön yhteydessä voi esiintyä myös muunlaisia oireita, kuten kouristuksia, väsymystä, uneliaisuutta, masennusta ja aivoperäisiä häiriöitä (aivosairautta). Jos sinulle kehittyy tällaisia oireita, kerro niistä lääkärillesi, joka muuttaa annostasi.
- Kysteamiinin käytön yhteydessä voi esiintyä myös maksan epänormaalia toimintaa tai valkosolujen niukkuutta (leukopeniaa). Lääkärisi seuraa veriarvojasi ja maksasi toimintaa säännöllisesti.
- Lääkäri seuraa sinua myös hyvänlaatuisen kallonsisäisen paineen kohoamisen (tai valeaivokasvaimen) ja näköhermon nystyn turvotuksen (papilledeman) varalta, sillä niitä voi esiintyä kysteamiinihoidon yhteydessä. Silmäsi tutkitaan säännöllisesti tämän tilan tunnistamiseksi, koska ajoissa aloitettu hoito voi estää näönmenetyksen.

### **Muut lääkevalmisteet ja PROCYSBI**

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Jos lääkäri määrää sinulle bikarbonaattia, älä ota sitä samaan aikaan kuin PROCYSBIä. Ota bikarbonaatti vähintään tuntia ennen PROCYSBI:n ottamista tai aikaisintaan tunnin kuluttua sen ottamisesta.

### **PROCYSBI ruuan ja juoman kanssa**

Vähintään tuntia ennen PROCYSBI:n ottamista ja tunnin ajan sen ottamisen jälkeen yritä välttää runsaasti rasvaa tai proteiinia sisältäviä aterioita sekä ruokaa tai juomaa, joka voi vähentää mahahappojen määrää, kuten maitoa tai jogurtta. Jos se ei ole mahdollista, voit syödä pienen määrän (noin 100 grammaa) ruokaa (mieluiten hiilihydraatteja, kuten leipää, pastaa, hedelmiä) PROCYSBI:n ottamista edeltävän ja sitä seuraavan tunnin aikana.

Ota enterokapseli happaman juoman (kuten appelsiinimehun tai muun happaman mehun) tai veden kanssa. Ohjeita lapsille ja potilaille, joilla on vaikeuksia niellä, on kohdassa 3 ”Miten PROBYSBIä otetaan – Antotapa”.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriiltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana, etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Ennen hoidon aloittamista sinun on varmistettava raskaustestillä, ettet ole raskaana, ja hoidon aikana sinun on käytettävä riittävää ehkäisyä. Jos olet raskautta suunnitteleva nainen tai jos tulet raskaaksi, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi tämän lääkehoidon lopettamiseksi, koska hoidon jatkaminen voi vahingoittaa sikiötä.

Älä käytä tätä lääkettä, jos imetät (ks. kohdasta 2 alakohta ”Älä ota PROCYSBIä”).

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tämä lääke voi aiheuttaa jossain määrin uneliaisuutta. Kun aloitat hoidon, älä aja autoa, käytä koneita tai tee muita riskialttiita tehtäviä, ennen kuin tiedät, miten lääke vaikuttaa sinuun.

### **PROCYSBI sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### 3. Miten PROCYSBIä otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Sinulle tai lapsellesi suositeltu annos määräytyy sinun tai lapsesi iän ja painon perusteella. Tavoiteltu ylläpitoannos on 1,3 g/m<sup>2</sup> päivässä.

#### Lääkkeenottoaikataulu

Ota tätä lääkettä kahdesti päivässä 12 tunnin välein. Jotta lääkkeestä olisi sinulle mahdollisimman paljon apua, yritä välttää aterioiden ja maitotuotteiden nauttimista vähintään tuntia ennen PROCYSBI:n ottamista ja tunnin ajan sen ottamisen jälkeen. Jos se ei ole mahdollista, voit syödä pienen määrän (noin 100 grammaa) ruokaa (mieluiten hiilihydraatteja, kuten leipää, pastaa, hedelmiä) PROCYSBI:n ottamista edeltävän ja sitä seuraavan tunnin aikana.

On tärkeää, että PROCYSBIä otetaan jatkuvasti samalla tavalla samaan aikaan.

Älä suureenna tai pienennä lääkkeen annosta ilman lääkärin lupaa.

Tavanomainen päivittäinen kokonaisannos saa olla enintään 1,95 g/m<sup>2</sup> päivässä.

#### Hoidon kesto

PROCYSBI-hoitoa jatketaan koko elämän ajan, kuten lääkärisi on kertonut.

#### Antotapa

Tämän lääkkeen saa ottaa vain suun kautta.

Jotta tämä lääke vaikuttaisi oikein, toimi seuraavasti:

- Jos potilas voi niellä kapselin kokonaisuena:  
Niele koko enterokapseli happaman juoman (kuten appelsiinimehun tai muun happaman mehun) tai veden kanssa. Älä murskaa tai pureskele kapsleita tai kapselien sisältöä. Alle 6-vuotiaat lapset eivät välttämättä pysty nielemäänkovia enterokapsleita, vaan he voivat tukehtua. Voit antaa PROCYSBI-valmisteen alle 6-vuotiaille lapsille avaamalla kapselit ja sirottelemalla sisällön ruokaan tai nesteeseen alla olevien ohjeiden mukaisesti.
- Jos potilas ei voi niellä kokonaista kapselia tai hän käyttää ravintoletkua:  
Sirottelu ruokaan  
Avaa kovat enterokapselit ja sirottele niiden sisältö (rakeet) noin 100 grammaan ruokaa, esimerkiksi omenasoseeseen tai hedelmähilloon.  
Sekoita rakeet varovasti pehmeään ruokaan, jolloin syntyy rakeita ja ruokaa sisältävä seos. Seos on syötävä kokonaan (koko annos). Juo sen jälkeen noin 250 ml hapanta juomaa (esimerkiksi appelsiinimehua tai muuta hapanta mehua) tai vettä, sillä se helpottaa seoksen nielemistä.  
Jos et syö seosta heti, voit säilyttää sitä jääkaapissa (2–8 °C) valmistuksen ja käyttämisen välisen ajan, mutta se on syötävä 2 tunnin kuluessa valmistamisesta. Seosta ei saa säilyttää yli 2 tuntia.

#### Antaminen ravintoletkun kautta

Avaa kovat enterokapselit ja sirottele niiden sisältö (rakeet) noin 100 grammaan omenasosetta tai hedelmähilloa. Sekoita rakeet varovasti pehmeään ruokaan, jolloin syntyy rakeita ja ruokaa sisältävä seos. Annostele seos katetrikärkiruiskulla PEG-letkun, nenä-mahaletkun tai PEJ-letkun kautta. Ennen PROCYSBI-valmisteen antamista: Avaa PEG-letkun painike ja liitä ravintoletku. Puhdista painike huuhtelemalla 5 ml:lla vettä. Vedä seos ruiskuun. On suositeltavaa käyttää katetrikärkiruiskua, joka on kooltaan enintään 60 ml, ja joko suoraa tai bolustyypistä ravintoletkua. Aseta PROCYSBI-valmisteen ja omenasosen/hedelmähillon seosta sisältävän ruiskun suu ravintoletkun suulle ja täytä kokonaan seoksella. Annon aikana ruiskua kannattaa painaa kevyesti ja ravintoletku pitää vaakatasossa tukkeutumisen välttämiseksi. Lisäksi tukkeutumista voidaan ehkäistä syöttämällä sitkaista ravintoa, kuten omenasosetta tai



hedelmähilloa, noin 10 ml 10 sekunnin välein, kunnes ruisku on täysin tyhjä. Toista edellä kuvattua vaihetta, kunnes kaikki seos on annettu. Vedä PROCYSBI-valmisteen annon jälkeen toiseen ruiskuun 10 ml hedelmämehua tai vettä ja huuhtele PEG-letku, jotta PEG-letkuun ei jää yhtään omenasoseen/hedelmähillon ja rakeiden seosta.

Jos et käytä seosta heti, voit säilyttää sitä jääkaapissa (2–8 °C) valmistuksen ja käyttämisen välisen ajan, mutta se on käytettävä 2 tunnin kuluessa valmistamisesta. Seosta ei saa säilyttää yli 2 tuntia.

Pyydä lääkäriltä tarkemmat ohjeet valmisteen antamisesta ravintoletkujen kautta sekä tukkeutumisongelmien korjaamisesta.

#### Sekoittaminen appelsiinimehuun tai muuhun happamaan mehuun tai veteen

Avaa kovat enterokapselit ja sirottele niiden sisältö (rakeet) noin 100–150 ml:aan hapanta hedelmämehua (esimerkiksi appelsiinimehua tai muuta hapanta mehua) tai vettä. Sekoita PROCYSBI-juomaseosta varovasti viiden minuutin ajan kupissa tai ravista sitä kevyesti viiden minuutin ajan kannellisessa mukissa (esimerkiksi nokkamukissa), ja juo sitten seos.

Jos et juo seosta heti, voit säilyttää sitä jääkaapissa (2–8 °C) valmistuksen ja käyttämisen välisen ajan, mutta se on juotava 30 minuutin kuluessa valmistamisesta. Seosta ei saa säilyttää yli 30 minuuttia.

#### Antaminen juomana ruiskulla suun kautta

Vedä edellä kuvattu juomaseos ruiskuun ja anna seos suoraan potilaan suuhun.

Jos et käytä seosta heti, voit säilyttää sitä jääkaapissa (2–8 °C) valmistuksen ja käyttämisen välisen ajan, mutta se on käytettävä 30 minuutin kuluessa valmistamisesta. Seosta ei saa säilyttää yli 30 minuuttia.

Kysteamiinihoidon lisäksi lääkäri voi suositella tai määrätä sinulle yhtä tai useampaa kivennäisainelisiä, joilla korvataan munuaisten kautta poistuvia tärkeitä elektrolyyttejä. On tärkeää, että kivennäisaineliset otetaan täsmälleen annettujen ohjeiden mukaisesti. Jos useita annoksia kivennäisainelisiä jää ottamatta tai tunnet olosi heikoksi tai uneliaaksi, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi.

Säännölliset verikokeet, joilla mitataan valkosoluissa olevan kystiinin määrää ja/tai veren kysteamiinipitoisuutta, ovat tarpeen PROCYSBI:n asianmukaisen annoksen määrittämiseksi. Sovi lääkärin kanssa, miten verikokeet otetaan. Nämä verikokeet on otettava 12,5 tunnin kuluttua edellisen päivän iltana-annoksen ottamisesta, eli ne on siis otettava 30 minuutin kuluttua aamuannoksen ottamisesta. Lisäksi säännölliset verikokeet ja virtsakokeet ovat tarpeen kehon tärkeiden elektrolyyttien pitoisuuden määrittämiseksi, jotta sinä tai lääkärisi voitte muuttaa kivennäisainelisten annoksia asianmukaisesti.

#### **Jos otat enemmän PROCYSBIä kuin sinun pitäisi**

Ota yhteyttä lääkäriisi tai sairaalan päivystykseen välittömästi, jos olet ottanut enemmän PROCYSBIä kuin sinun pitäisi. Saatat muuttua uneliaaksi.

#### **Jos unohtat ottaa PROCYSBIä**

Mikäli lääkeannos on jäänyt ottamatta, se on otettava mahdollisimman pian. Jos seuraava annos on otettava neljän tunnin kuluessa, jätä unohtunut annos ottamatta ja noudata normaalia lääkkeenottoaikataulua.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Kerro heti lääkärille tai hoitajalle, jos havaitset seuraavia haittavaikutuksia, koska saatat tarvita välitöntä lääketieteellistä hoitoa:**

- Vakava allerginen reaktio (melko harvinainen): Mene päivystykseen, jos sinulla esiintyy jokin seuraavista allergisen reaktion oireista: nokkosihottuma, hengitysvaikeudet, kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotus.

Jos sinulla esiintyy jokin seuraavista haittavaikutuksista, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi. Koska jotkin näistä haittavaikutuksista ovat vakavia, pyydä lääkäriä selittämään niistä varoittavat oireet.

**Yleiset haittavaikutukset** (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- Ihottuma: Kerro lääkärille heti, jos sinulle tulee ihottumaa. PROCYSBI-lääkitys voidaan joutua keskeyttämään siihen saakka, kunnes ihottuma häviää. Jos ihottuma on vaikea, lääkäri saattaa lopettaa kysteamiinihoidon.
- Maksan toimintaa koskevien kokeiden (verikokeiden) poikkeavat tulokset. Lääkäri seuraa sinua näiden tulosten osalta.

**Melko harvinaiset haittavaikutukset** (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- Ihovauriot, luustovauriot ja nivelongelmat: Suuriannoksinen kysteamiinilääkitys voi aiheuttaa ihovaurioita. Niihin kuuluvat ihon arpijuovat (ne näyttävät raskausarvilta), luuvauriot (kuten murtumat), luiden epämuodostumat ja nivelongelmat. Tutki ihosi säännöllisesti, kun käytät tätä lääkettä. Kerro kaikista muutoksista lääkärillesi. Lääkäri seuraa sinua näiden ongelmien osalta.
- Valkosolujen niukkuus. Lääkäri seuraa sinua tämän osalta.
- Keskushermoston oireet: Joillakin kysteamiinia käyttävillä potilailla on esiintynyt kouristuksia, masennusta ja liiallista uneliaisuutta. Kerro lääkärille, jos sinulla on näitä oireita.
- Vatsa- ja suolisto-oireet (ruoansulatuskanava): Kysteamiinia käyttävillä potilailla on esiintynyt haavaumia ja verenvuotoa. Kerro lääkärillesi heti, jos sinulla esiintyy vatsakipua tai jos oksennat verta.
- Kysteamiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu hyvälaatuisesta kallonsisäisen paineen kohoamista, jota kutsutaan myös valeivokasvaimeksi. Tämä on tila, jossa aivoja ympäröivässä nesteessä vallitsee suuri paine. Kerro lääkärillesi heti, jos sinulla esiintyy PROCYSBI:n käyttämisen aikana seuraavia oireita: korvien soiminen tai suhina, huimaus, kaksoiskuvat, näön sumentuminen, näönmenetys, silmän takana oleva kipu tai silmien liikkeisiin liittyvä kipu. Lääkäri tutkii silmäsi säännöllisesti, jotta tämä ongelma voidaan havaita ja hoitaa ajoissa. Tämä vähentää myös näönmenetyksen mahdollisuutta.

Seuraavassa on lueteltu muut haittavaikutukset ja niiden yleisyys PROCYSBI:n käytön yhteydessä.

**Hyvin yleiset haittavaikutukset** (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä):

- pahoinvointi
- oksentelu
- ruokahaluttomuus
- ripuli
- kuume
- uneliaisuus.

**Yleiset haittavaikutukset:**

- päänsärky
- aivosairaus
- vatsakipu
- ruoansulatushäiriöt
- epämiellyttävän hajuinen hengitys ja keho
- närästys
- väsymys.

**Melko harvinaiset haittavaikutukset:**

- jalkakipu
- skolioosi (selkärangan käyristyneisyys sivusuuntaan)

- luunmurtumat
- hiusten värin muuttuminen
- kouristuskohtaukset
- hermostuneisuus
- aistiharhat
- munuaisiin kohdistuva vaikutus, joka ilmenee raajojen turvotuksena ja painonnousuna.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. PROCYSBI:n säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvipakkauksessa ja purkin etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä tätä lääkettä, jos foliosinetti on ollut avattuna yli 30 päivää. Hävitä avattu purkki ja avaa uusi.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä.

Säilytä avattuna alle 25°C:n lämpötilassa.

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä valolle ja kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä PROCYSBI sisältää**

- Vaikuttava aine on kysteamiini (merkaptamiinibitartraattina).  
PROCYSBI 25 mg enterokapselit, kovat  
Yksi kova enterokapseli sisältää merkaptamiinibitartraattia määrän joka vastaa 25 mg kysteamiinia

#### PROCYSBI 75 mg enterokapselit, kovat

Yksi kova enterokapseli sisältää merkaptamiinibitartraattia määrän joka vastaa 75 mg kysteamiinia

- Muut aineet ovat
  - o Enterokapselit: mikrokiteinen selluloosa, metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), hypromelloosi, talkki, trietyylisitraatti, natriumlauryylisulfaatti (ks. kohta ”PROCYSBI sisältää natriumia”).
  - o Enterokapselin kuori: gelatiini, titaanidioksidi (E171), indigokarmiini (E132).
  - o Painomuste: sellakka, povidoni (K-17), titaanidioksidi (E171).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

- PROCYSBI 25 mg -kapselit ovat sinisiä kovia enterokapseleita (koko 15,9 x 5,8 mm). Kapselin vaaleansiniseen yläosaan on painettu ”PRO”-logo valkoisella musteella, ja vaaleansiniseen alaosaan on painettu merkintä ”25 mg” valkoisella musteella. Valkoisessa muovipurkissa on 60 enterokapselia. Purkin korkki on lapsiturvallinen, ja siinä on foliosinetti. Jokaisessa purkissa

on kaksi muovisäiliötä, joiden tehtävänä on poistaa ylimääräinen kosteus ja suojata kapseleita ilman vaikutukselta.

- PROCYSBI 75 mg -kapselit ovat sinisiä kovia enterokapseleita (koko 21,7 x 7,6 mm). Kapselin tummansininen yläosaan on painettu ”PRO”-logo valkoisella musteella, ja vaaleansiniseen alaosaan on painettu merkintä ”75 mg” valkoisella musteella. Valkoisessa muovipurkissa on 250 enterokapselia. Purkin korkki on lapsiturvallinen, ja siinä on foliosinetti. Jokaisessa purkissa on kolme muovisäiliötä, joiden tehtävänä on poistaa ylimääräinen kosteus ja suojata kapseleita ilman vaikutukselta.
- Pidä nämä säiliöt jokaisessa purkissa, kun käytät purkkia. Säiliöt voi hävittää purkin kanssa käytön jälkeen.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

#### **България**

Chiesi Bulgaria EOOD  
Тел.: + 359 29201205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

Chiesi GmbH  
Tel: + 49 40 89724-0

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

#### **Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

#### **Ελλάδα**

Chiesi Hellas AEBE  
Τηλ: + 30 210 6179763

#### **Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

#### **España**

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

#### **Polska**

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

**France**

Chiesi S.A.S.  
Tél: + 33 1 47688899

**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

**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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **PROCYSBI 75 mg enterorakeet PROCYSBI 300 mg enterorakeet**

kysteamiini (merkaptamiinibitartraatti)

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä PROCYSBI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat PROCYSBIä
3. Miten PROCYSBIä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. PROCYSBI:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä PROCYSBI on ja mihin sitä käytetään**

PROCYSBI sisältää vaikuttavana aineena kysteamiinia (tunnetaan myös nimellä merkaptamiini), ja sitä käytetään lasten ja aikuisten nefropaattisen kystinoosin hoitoon. Kystinoosi on sairaus, joka vaikuttaa siihen, miten elimistö toimii. Tässä sairaudessa kystiiniaminohappoa kerääntyy kehon eri elimiin, kuten munuaisiin, silmiin, lihaksiin, haimaan ja aivoihin. Kystiinin kerääntyminen aiheuttaa munuaisvaurion ja myös verensokerin, proteiinien ja elektrolyyttien liiallista erittymistä. Sairaus vaikuttaa eri elimiin eri iässä.

PROCYSBI on lääke, joka reagoi kystiinin kanssa ja vähentää sen pitoisuutta soluissa. Kysteamiinihoito on aloitettava välittömästi kystinoosidiagnoosin varmistumisen jälkeen, jotta siitä olisi mahdollisimman paljon apua.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat PROCYSBIä**

##### **Älä ota PROCYSBIä**

- jos olet allerginen kysteamiinille (tunnetaan myös nimellä merkaptamiini) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen penisillamiinille (Wilsonin taudin hoitoon käytettävälle lääkeaineelle, ei penisilliinille)
- jos imetät.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat PROCYSBIä.

- Koska suun kautta otettava kysteamiini ei estä kystiinikiteiden kertymistä silmiin, sinun pitää jatkaa kysteamiinisilmätippojen käyttämistä lääkärisi antamien ohjeiden mukaan.

- Potilaille, joita hoidetaan suurilla annoksilla kysteamiinia, voi kehittyä vakavia ihovaurioita. Lääkäri seuraa ihosi ja luustosi kuntoa säännöllisesti ja vähentää lääkitystä tai lopettaa sen tarvittaessa (ks. kohta 4).
- Kysteamiinia käyttävillä potilailla voi esiintyä mahan ja suoliston haavaumia ja verenvuotoa (ks. kohta 4).
- Kysteamiinia käytettäessä voi esiintyä myös muita suolisto-oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta ja vatsakipua. Lääkärisi voi keskeyttää lääkityksen tai muuttaa annostasi, jos näitä oireita esiintyy.
- Kerro lääkärillesi, jos sinulla on epätavallisia vatsaoireita tai jos oireesi muuttuvat.
- Kysteamiinin käytön yhteydessä voi esiintyä myös muunlaisia oireita, kuten kouristuksia, väsymystä, uneliaisuutta, masennusta ja aivoperäisiä häiriöitä (aivosairautta). Jos sinulle kehittyy tällaisia oireita, kerro niistä lääkärillesi, joka muuttaa annostasi.
- Kysteamiinin käytön yhteydessä voi esiintyä myös maksan epänormaalia toimintaa tai valkosolujen niukkuutta (leukopeniaa). Lääkärisi seuraa veriarvojasi ja maksasi toimintaa säännöllisesti.
- Lääkäri seuraa sinua myös hyvänlaatuisen kallon sisäisen paineen kohoamisen (tai valeaivokasvaimen) ja näköhermon nystyn turvotuksen (papilledeman) varalta, sillä niitä voi esiintyä kysteamiinihoidon yhteydessä. Silmäsi tutkitaan säännöllisesti tämän tilan tunnistamiseksi, koska ajoissa aloitettu hoito voi estää näönmenetyksen.

### **Muut lääkevalmisteet ja PROCYSBI**

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Jos lääkäri määrää sinulle bikarbonaattia, älä ota sitä samaan aikaan kuin PROCYSBIä. Ota bikarbonaatti vähintään tuntia ennen PROCYSBI:n ottamista tai aikaisintaan tunnin kuluttua sen ottamisesta.

### **PROCYSBI ruuan ja juoman kanssa**

Vähintään tuntia ennen PROCYSBI:n ottamista ja tunnin ajan sen ottamisen jälkeen yritä välttää runsaasti rasvaa tai proteiinia sisältäviä aterioita sekä ruokaa tai juomaa, joka voi vähentää mahahappojen määrää, kuten maitoa tai jogurttia. Jos se ei ole mahdollista, voit syödä pienen määrän (noin 100 grammaa) ruokaa (mieluiten hiilihydraatteja, kuten leipää, pastaa, hedelmiä) PROCYSBI:n ottamista edeltävän ja sitä seuraavan tunnin aikana.

Katso myös kohta 3 ”Miten PROCYSBIä otetaan – Antotapa”.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäritä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana, etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Ennen hoidon aloittamista sinun on varmistettava raskaustestillä, ettet ole raskaana, ja hoidon aikana sinun on käytettävä riittävää ehkäisyä. Jos olet raskautta suunnitteleva nainen tai jos tulet raskaaksi, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi tämän lääkehoidon lopettamiseksi, koska hoidon jatkaminen voi vahingoittaa sikiötä.

Älä käytä tätä lääkettä, jos imetat (ks. kohdasta 2 alakohta ”Älä ota PROCYSBIä”).

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tämä lääke voi aiheuttaa jossain määrin uneliaisuutta. Kun aloitat hoidon, älä aja autoa, käytä koneita tai tee muita riskialttiita tehtäviä, ennen kuin tiedät, miten lääke vaikuttaa sinuun.

### **PROCYSBI sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### 3. Miten PROCYSBIä otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäritä tai apteekista, jos olet epävarma.

Sinulle tai lapsellesi suositeltu annos määräytyy sinun tai lapsesi iän ja painon perusteella. Tavoiteltu ylläpitoannos on 1,3 g/m<sup>2</sup> päivässä.

#### Lääkkeenottoaikataulu

Ota tätä lääkettä kahdesti päivässä 12 tunnin välein. Jotta lääkkeestä olisi sinulle mahdollisimman paljon apua, yritä välttää aterioiden ja maitotuotteiden nauttimista vähintään tuntia ennen PROCYSBI:n ottamista ja tunnin ajan sen ottamisen jälkeen. Jos se ei ole mahdollista, voit syödä pienen määrän (noin 100 grammaa) ruokaa (mieluiten hiilihydraatteja, kuten leipää, pastaa, hedelmiä) PROCYSBI:n ottamista edeltävän ja sitä seuraavan tunnin aikana.

On tärkeää, että PROCYSBIä otetaan jatkuvasti samalla tavalla samaan aikaan.

Älä suureenna tai pienennä lääkkeen annosta ilman lääkärin lupaa.

Tavanomainen päivittäinen kokonaisannos saa olla enintään 1,95 g/m<sup>2</sup> päivässä.

#### Hoidon kesto

PROCYSBI-hoitoa jatketaan koko elämän ajan, kuten lääkärisi on kertonut.

#### Antotapa

Tämän lääkkeen saa ottaa vain suun kautta.

Yhtä annospussia saa käyttää vain kerran.

Jotta tämä lääke vaikuttaisi oikein, toimi seuraavasti:

Avaa annospussi ja sirottele kaikki rakeet ruokaan (esimerkiksi omenasoseeseen tai hedelmähilloon) ja syö tai anna ravintoletkun kautta tai sekoita happamaan juomaan (kuten appelsiinimehuun tai muuhun happamaan mehuun) tai veteen ja juo. Älä murskaa tai pureskele rakeita.

#### Sirottelu ruokaan

Avaa annospussi ja sirottele kaikki rakeet noin 100 grammaan ruokaa, esimerkiksi omenasoseeseen tai hedelmähilloon. Sekoita rakeet varovasti pehmeään ruokaan, jolloin syntyy rakeita ja ruokaa sisältävä seos. Seos on syötävä kokonaan (koko annos). Juo sen jälkeen noin 250 ml hapanta juomaa (esimerkiksi appelsiinimehua tai muuta hapanta mehua) tai vettä, sillä se helpottaa seoksen nielemistä.

Jos et syö seosta heti, voit säilyttää sitä jääkaapissa (2–8 °C) valmistuksen ja käyttämisen välisen ajan, mutta se on syötävä 2 tunnin kuluessa valmistamisesta. Seosta ei saa säilyttää yli 2 tuntia.

#### Antaminen ravintoletkun kautta

Avaa annospussi ja sirottele rakeet noin 100 grammaan omenasosetta tai hedelmähilloa. Sekoita rakeet varovasti pehmeään ruokaan, jolloin syntyy rakeita ja ruokaa sisältävä seos. Annostelee seos katetrikärkiruiskulla PEG-letkun, nenä-mahaletkun tai PEJ-letkun kautta. Ennen PROCYSBI-valmisteen antamista: Avaa PEG-letkun painike ja liitä ravintoletku. Puhdista painike huuhtelemalla 5 ml:lla vettä. Vedä seos ruiskuun. On suositeltavaa käyttää katetrikärkiruiskua, joka on kooltaan enintään 60 ml, ja joko suoraa tai bolustyypistä ravintoletkua. Aseta PROCYSBI-valmisteen ja omenasoseen/hedelmähillon seosta sisältävän ruiskun suu ravintoletkun suulle ja täytä kokonaan seoksella. Annon aikana ruiskua kannattaa painaa kevyesti ja ravintoletku pitää vaakatasossa tukkeutumisen välttämiseksi. Lisäksi tukkeutumista voidaan ehkäistä syöttämällä sitkaista ravintoa, kuten omenasosetta tai hedelmähilloa, noin 10 ml 10 sekunnin välein, kunnes ruisku on täysin tyhjä. Toista edellä



kuvattua vaihetta. kunnes kaikki seos on annettu. Vedä PROCYSBI-valmisteen annon jälkeen toiseen ruiskuun 10 ml hedelmämehua tai vettä ja huuhtelee PEG-letku, jotta PEG-letkuun ei jää yhtään omenasoseen/hedelmähillon ja rakeiden seosta.

Jos et käytä seosta heti, voit säilyttää sitä jääkaapissa (2–8 °C) valmistuksen ja käyttämisen välisen ajan, mutta se on käytettävä 2 tunnin kuluessa valmistamisesta. Seosta ei saa säilyttää yli 2 tuntia.

Pyydä lääkäriltä tarkemmat ohjeet valmisteen antamisesta ravintoletkujen kautta sekä tukkeutumisoongelmien korjaamisesta.

#### Sekoittaminen appelsiinimehuun tai muuhun happamaan mehuun tai veteen

Avaa annospussi ja sirottele rakeet noin 100–150 ml:aan hapanta hedelmämehua (esimerkiksi appelsiinimehua tai muuta hapanta mehua) tai vettä. Sekoita PROCYSBI-juomaseosta varovasti viiden minuutin ajan kupissa tai ravista sitä kevyesti viiden minuutin ajan kannellisessa mukissa (esimerkiksi nokkamukissa), ja juo sitten seos.

Jos et juo seosta heti, voit säilyttää sitä jääkaapissa (2–8 °C) valmistuksen ja käyttämisen välisen ajan, mutta se on juotava 30 minuutin kuluessa valmistamisesta. Seosta ei saa säilyttää yli 30 minuuttia.

#### Antaminen juomana ruiskulla suun kautta

Vedä edellä kuvattu juomaseos ruiskuun ja anna seos suoraan potilaan suuhun.

Jos et käytä seosta heti, voit säilyttää sitä jääkaapissa (2–8 °C) valmistuksen ja käyttämisen välisen ajan, mutta se on käytettävä 30 minuutin kuluessa valmistamisesta. Seosta ei saa säilyttää yli 30 minuuttia.

Kysteamiinihoidon lisäksi lääkäri voi suositella tai määrätä sinulle yhtä tai useampaa kivennäisainelisiä, joilla korvataan munuaisten kautta poistuvia tärkeitä elektrolyyttejä. On tärkeää, että kivennäisaineliset otetaan täsmälleen annettujen ohjeiden mukaisesti. Jos useita annoksia kivennäisainelisiä jää ottamatta tai tunnet olosi heikoksi tai uneliaaksi, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi.

Säännölliset verikokeet, joilla mitataan valkosoluissa olevan kystiinin määrää ja/tai veren kysteamiinipitoisuutta, ovat tarpeen PROCYSBI:n asianmukaisen annoksen määrittämiseksi. Sovi lääkärin kanssa, miten verikokeet otetaan. Nämä verikokeet on otettava 12,5 tunnin kuluttua edellisen päivän iltana-annoksen ottamisesta, eli ne on siis otettava 30 minuutin kuluttua aamuannoksen ottamisesta. Lisäksi säännölliset verikokeet ja virtsakokeet ovat tarpeen kehon tärkeiden elektrolyyttien pitoisuuden määrittämiseksi, jotta sinä tai lääkärisi voitte muuttaa kivennäisainelisten annoksia asianmukaisesti.

#### **Jos otat enemmän PROCYSBIä kuin sinun pitäisi**

Ota yhteyttä lääkäriisi tai sairaalan päivystykseen välittömästi, jos olet ottanut enemmän PROCYSBIä kuin sinun pitäisi. Saatat muuttua uneliaaksi.

#### **Jos unohtat ottaa PROCYSBIä**

Mikäli lääkeannos on jäänyt ottamatta, se on otettava mahdollisimman pian. Jos seuraava annos on otettava neljän tunnin kuluessa, jätä unohtunut annos ottamatta ja noudata normaalia lääkkeenottoaikataulua.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Kerro heti lääkärille tai hoitajalle, jos havaitset seuraavia haittavaikutuksia, koska saatat tarvita välitöntä lääketieteellistä hoitoa:**

- Vakava allerginen reaktio (melko harvinainen): Mene päivystykseen, jos sinulla esiintyy jokin seuraavista allergisen reaktion oireista: nokkosihottuma, hengitysvaikeudet, kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotus.

Jos sinulla esiintyy jokin seuraavista haittavaikutuksista, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi. Koska jotkin näistä haittavaikutuksista ovat vakavia, pyydä lääkäriä selittämään niistä varoittavat oireet.

**Yleiset haittavaikutukset** (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- Ihottuma: Kerro lääkärille heti, jos sinulle tulee ihottumaa. PROCYSBI-lääkitys voidaan joutua keskeyttämään siihen saakka, kunnes ihottuma häviää. Jos ihottuma on vaikea, lääkäri saattaa lopettaa kysteamiinihoidon.
- Maksan toimintaa koskevien kokeiden (verikokeiden) poikkeavat tulokset. Lääkäri seuraa sinua näiden tulosten osalta.

**Melko harvinaiset haittavaikutukset** (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- Ihovauriot, luustovauriot ja nivelongelmat: Suuriannoksinen kysteamiinilääkitys voi aiheuttaa ihovaurioita. Niihin kuuluvat ihon arpijuovat (ne näyttävät raskausarvilta), luuvauriot (kuten murtumat), luiden epämuodostumat ja nivelongelmat. Tutki ihosi säännöllisesti, kun käytät tätä lääkettä. Kerro kaikista muutoksista lääkärillesi. Lääkäri seuraa sinua näiden ongelmien osalta.
- Valkosolujen niukkuus. Lääkäri seuraa sinua tämän osalta.
- Keskushermoston oireet: Joillakin kysteamiinia käyttävillä potilailla on esiintynyt kouristuksia, masennusta ja liiallista uneliaisuutta. Kerro lääkärille, jos sinulla on näitä oireita.
- Vatsa- ja suolisto-oireet (ruoansulatuskanava): Kysteamiinia käyttävillä potilailla on esiintynyt haavaumia ja verenvuotoa. Kerro lääkärillesi heti, jos sinulla esiintyy vatsakipua tai jos oksennat verta.
- Kysteamiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu hyvänlaatuisesta kallonsisäisen paineen kohoamista, jota kutsutaan myös valeivokasvaimeksi. Tämä on tila, jossa aivoja ympäröivässä nesteessä vallitsee suuri paine. Kerro lääkärillesi heti, jos sinulla esiintyy PROCYSBI:n käyttämisen aikana seuraavia oireita: korvien soiminen tai suhina, huimaus, kaksoiskuvat, näön sumentuminen, näönmenetys, silmän takana oleva kipu tai silmien liikkeisiin liittyvä kipu. Lääkäri tutkii silmäsi säännöllisesti, jotta tämä ongelma voidaan havaita ja hoitaa ajoissa. Tämä vähentää myös näönmenetyksen mahdollisuutta.

Seuraavassa on lueteltu muut haittavaikutukset ja niiden yleisyys PROCYSBI:n käytön yhteydessä.

**Hyvin yleiset haittavaikutukset** (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä):

- pahoinvointi
- oksentelu
- ruokahaluttomuus
- ripuli
- kuume
- uneliaisuus.

**Yleiset haittavaikutukset:**

- päänsärky
- aivosairaus
- vatsakipu
- ruoansulatushäiriöt
- epämiellyttävän hajuinen hengitys ja keho
- närästys
- väsymys.

**Melko harvinaiset haittavaikutukset:**

- jalkakipu
- skolioosi (selkärangan käyristyneisyys sivusuuntaan)

- luunmurtumat
- hiusten värin muuttuminen
- kouristuskohtaukset
- hermostuneisuus
- aistiharhat
- munuaisiin kohdistuva vaikutus, joka ilmenee raajojen turvotuksena ja painonnousuna.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. PROCYSBI:n säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvipakkauksessa ja annospussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä.

Pidä annospussit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

Avaamattomia annospusseja voidaan säilyttää yhden korkeintaan neljän kuukauden jakson ajan poissa jääkapista alle 25°C:n lämpötilassa. Sen jälkeen lääke on hävitettävä.

Annospussit ovat kertakäyttöisiä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä PROCYSBI sisältää**

- Vaikuttava aine on kysteamiini (merkaptamiinibitartraattina).  
PROCYSBI 75 mg enterorakeet  
Yksi annospussi enterorakeita sisältää merkaptamiinibitartraattia määrän, joka vastaa 75 mg kysteamiinia
- PROCYSBI 300 mg enterorakeet  
Yksi annospussi enterorakeita sisältää merkaptamiinibitartraattia määrän, joka vastaa 300 mg kysteamiinia
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, metakryylihapo–etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), hypromelloosi, talkki, trietyylisitraatti, natriumlauryylisulfaatti (ks. kohta ”PROCYSBI sisältää natriumia”).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

- PROCYSBI 75 mg -enterorakeet ovat annospusseihin pakattuja valkoisia tai luonnonvalkoisia enterorakeita. Yksi pakkaus sisältää 120 annospussia.
- PROCYSBI 300 mg -enterorakeet ovat annospusseihin pakattuja valkoisia tai luonnonvalkoisia enterorakeita. Yksi pakkaus sisältää 120 annospussia.

### **Myyntiluvan haltija**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via Palermo 26/A

43122 Parma  
Italia

**Valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Chiesi Bulgaria EOOD  
Тел.: + 359 29201205

**Česká republika**

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

**Danmark**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Deutschland**

Chiesi GmbH  
Tel: + 49 40 89724-0

**Eesti**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ελλάδα**

Chiesi Hellas AEBE  
Τηλ: + 30 210 6179763

**España**

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

**France**

Chiesi S.A.S.  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ireland**

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

**Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**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

**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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.