

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

PROCYSBI 25 mg cápsulas gastrorresistentes

PROCYSBI 75 mg cápsulas gastrorresistentes

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### PROCYSBI 25 mg cápsulas

Cada cápsula contém 25 mg de cisteamina (sob a forma de bitartrato de mercaptamina).

### PROCYSBI 75 mg cápsulas

Cada cápsula contém 75 mg de cisteamina (sob a forma de bitartrato de mercaptamina).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula gastrorresistente.

### PROCYSBI 25 mg cápsulas

Cápsulas de cor azul claro de tamanho 3 com a inscrição “25 mg” impressa a tinta branca e uma cabeça azul clara impressa com “PRO” a tinta branca.

### PROCYSBI 75 mg cápsulas

Cápsulas de cor azul claro de tamanho 0 com a inscrição “75 mg” impressa a tinta branca e uma cabeça azul escura impressa com “PRO” a tinta branca.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

PROCYSBI é indicado no tratamento da cistinose nefropática comprovada. A cisteamina reduz a acumulação de cistina em determinadas células (por exemplo leucócitos, músculo e hepatócitos) nos doentes com cistinose nefropática e, quando o tratamento é iniciado precocemente, atrasa o desenvolvimento de compromisso renal.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com PROCYSBI deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da cistinose.

A terapêutica com cisteamina tem de ser iniciada de imediato após a confirmação do diagnóstico (ou seja, aumento da cistina leucocitária) para obter o máximo benefício.

### Posologia

A concentração de cistina leucocitária pode, por exemplo, ser medida por várias técnicas diferentes, tais como subconjuntos de leucócitos específicos (p. ex., ensaio de granulócitos) ou o ensaio de leucócitos mistos, tendo cada ensaio valores pretendidos diferentes. Os profissionais de saúde devem consultar os valores terapêuticos pretendidos específicos do ensaio, fornecidos por laboratórios individuais que efetuam os ensaios, quando tomam decisões respeitantes ao diagnóstico e à posologia de PROCISBY em doentes com cistinose. Por exemplo, o objetivo terapêutico é manter um nível de cistina < 1 nmol de hemicistina/mg de proteína (quando determinada utilizando o ensaio de leucócitos mistos), 30 minutos após a administração da dose. No caso dos doentes que sigam uma dose estável de PROCYSBI, e que não tenham facilidade de acesso a uma instalação adequada para a medição do

nível de cistina leucocitária, a terapêutica deve ter por objetivo manter uma concentração de cisteamina plasmática  $> 0,1$  mg/l, 30 minutos após a administração da dose.

Calendário de medição: PROCYSBI deve ser administrado de 12 em 12 horas. A determinação da cistina leucocitária e/ou cisteamina plasmática deve ser obtida 12,5 horas após a dose da noite do dia anterior e, portanto, 30 minutos após a administração da dose da manhã seguinte.

#### Transferir doentes a tomarem cápsulas de libertação imediata de bitartrato de cisteamina

Os doentes com cistinose a tomarem bitartrato de cisteamina de libertação imediata podem ser transferidos para uma dose diária total de PROCYSBI idêntica à dose diária total anterior do bitartrato de cisteamina de libertação imediata. A dose diária total deve ser dividida em duas e administrada em intervalos de 12 horas. A dose máxima recomendada de cisteamina é de  $1,95$  g/m<sup>2</sup>/dia. A utilização de doses superiores a  $1,95$  g//dia não é recomendada (ver secção 4.4).

Os níveis de cistina leucocitária dos doentes a serem transferidos do bitartrato de cisteamina de libertação imediata para PROCYSBI devem ser medidos após 2 semanas e, posteriormente, a cada 3 meses, para avaliar a dose ótima conforme descrito acima.

#### Doentes adultos recentemente diagnosticados

Os doentes adultos recentemente diagnosticados devem começar por tomar 1/6 a 1/4 da dose de manutenção pretendida de PROCYSBI. A dose de manutenção pretendida é de  $1,3$  g/m<sup>2</sup>/dia, em duas doses divididas, administrada a cada 12 horas. A dose deve ser aumentada se a tolerância for adequada e se o nível de cistina leucocitária se mantiver  $>1$  nmol de hemicistina/mg de proteína (quando determinada utilizando o ensaio de leucócitos mistos). A dose máxima recomendada de cisteamina é de  $1,95$  g/m<sup>2</sup>/dia. A utilização de doses superiores a  $1,95$  g/m<sup>2</sup>/dia não é recomendada (ver secção 4.4). Os valores pretendidos fornecidos no RCM são obtidos utilizando o ensaio de leucócitos mistos. Deve salientar-se que os valores terapêuticos pretendidos relativos à depleção de cistina são específicos do ensaio e que os diferentes ensaios têm valores pretendidos de tratamento específicos. Por conseguinte, os profissionais de saúde devem consultar os valores terapêuticos pretendidos específicos do ensaio, fornecidos por laboratórios individuais que efetuam os ensaios.

#### População pediátrica recentemente diagnosticada

A dose de manutenção pretendida de  $1,3$  g/m<sup>2</sup>/dia pode ser aproximada de acordo com a tabela abaixo, a qual toma em consideração tanto a área de superfície como o peso.

Peso em quilogramas	Dose recomendada em mg Todas as 12 horas*
0–5	200
5–10	300
11–15	400
16–20	500
21–25	600
26–30	700
31–40	800
41–50	900
$> 50$	1000

\* Poderá ser necessária uma dose mais elevada para obter a concentração de cistina leucocitária pretendida.

A utilização de doses superiores a  $1,95$  g//dia não é recomendada

#### Populações especiais

##### Doentes com fraca tolerabilidade

Os doentes com uma tolerabilidade mais fraca continuam a ter um benefício significativo se os níveis de cistina leucocitária forem inferiores a  $2$  nmol de hemicistina/mg de proteína (quando determinada utilizando o ensaio de leucócitos mistos). A dose de cisteamina pode ser aumentada para um máximo de  $1,95$  g/m<sup>2</sup>/dia para se atingir este nível. A dose de  $1,95$  g/m<sup>2</sup>/dia de bitartrato de cisteamina de libertação imediata tem sido associada a uma taxa aumentada de abandono do tratamento devido a

intolerância e incidência elevada de acontecimentos adversos. Se, inicialmente, a cisteamina for fracamente tolerada devido a sintomas do trato gastrointestinal (GI) ou erupções cutâneas transitórias, a terapêutica deve ser temporariamente suspensa, reiniciada numa dose mais baixa e gradualmente aumentada para a dose adequada (ver secção 4.4).

#### *Doentes em diálise ou pós-transplante*

A experiência demonstrou que algumas formas de cisteamina são menos toleradas (ou seja, provocam mais acontecimentos adversos) nos doentes em diálise. Recomenda-se uma monitorização rigorosa dos níveis de cistina leucocitária nestes doentes.

#### *Doentes com compromisso renal*

Normalmente não são necessários ajustamentos da dose; contudo, os níveis de cistina leucocitária devem ser monitorizados.

#### *Doentes com compromisso hepático*

Normalmente não são necessários ajustamentos da dose; contudo, os níveis de cistina leucocitária devem ser monitorizados.

#### Modo de administração

Este medicamento pode ser administrado engolindo as cápsulas intactas, polvilhando o seu conteúdo (grânulos com revestimento entérico) sobre os alimentos ou por administração através de um tubo de alimentação gástrica.

Não esmagar ou mastigar as cápsulas ou o seu conteúdo.

#### Doses omitidas

Em caso de omissão de uma dose, a dose deve ser tomada o logo que possível. Se o doente estiver a menos de quatro horas da dose seguinte, deve deixar passar a dose em falta e manter o esquema posológico habitual. Não deve ser tomada uma dose a dobrar.

#### Administração com alimentos

O bitartrato de cisteamina pode ser administrado com sumo de frutas ácido ou com água.

O bitartrato de cisteamina não deve ser administrado com alimentos com um teor elevado em gordura ou proteínas nem com alimentos congelados, tal como gelado. Os doentes devem tentar de forma consistente evitar refeições e produtos lácteos durante pelo menos 1 hora antes e 1 hora depois da administração de PROCYSBI. Se não for possível jejuar durante este período de tempo, é aceitável comer apenas uma pequena quantidade (~ 100 gramas) de alimentos (de preferência hidratos de carbono) durante a hora anterior e seguinte à administração de PROCYSBI. É importante dosear PROCYSBI relativamente à ingestão de alimentos de forma consistente e reproduzível ao longo do tempo (ver secção 5.2)

Em doentes pediátricos em risco de aspiração, com idade igual ou inferior a 6 anos, as cápsulas devem ser abertas e o conteúdo polvilhado sobre os alimentos ou líquidos indicados de seguida.

#### *Polvilhar sobre os alimentos*

As cápsulas destinadas à dose da manhã ou da noite devem ser abertas e o conteúdo polvilhado sobre cerca de 100 gramas de molho de maçã ou doce de bagas. Misturar cuidadosamente o conteúdo nos alimentos moles, criando uma mistura de granulado de cisteamina e alimentos. É necessário comer a quantidade inteira da mistura. Esta pode ser seguida por 250 ml de um líquido ácido aceitável, como sumo de frutas (por exemplo, sumo de laranja ou qualquer sumo de frutas ácido) ou água. A mistura deve ser ingerida no espaço de 2 horas após a preparação e deve ser refrigerada desde o momento da preparação até ao momento da administração.

#### *Administração por sondas*

As cápsulas destinadas à dose da manhã ou da noite devem ser abertas e o conteúdo polvilhado sobre cerca de 100 gramas de molho de maçã ou doce de bagas. Misturar cuidadosamente o conteúdo nos alimentos moles, criando uma mistura de granulado de cisteamina e alimentos moles. A mistura deve, então, ser administrada por meio de uma sonda de gastrostomia, sonda nasogástrica ou sonda de

gastrostomia-jejunostomia. A mistura deve ser administrada no espaço de 2 horas após a preparação e pode ser refrigerada desde o momento da preparação até ao momento da administração.

#### *Polvilhar em sumo de laranja ou qualquer sumo de frutas ácido ou água*

As cápsulas destinadas à dose da manhã ou da noite devem ser abertas e o conteúdo polvilhado sobre 100 a 150 ml de sumo de frutas ácido ou água. São apresentadas a seguir as opções de administração da dose:

- Opção 1 / Seringa: Misturar cuidadosamente durante 5 minutos e, em seguida, aspirar a mistura de granulado de cisteamina e sumo de frutas ácido ou água para uma seringa de dosagem.
- Opção 2 / Chávena: Misturar cuidadosamente durante 5 minutos num copo ou agitar cuidadosamente durante 5 minutos num copo com tampa (por exemplo, um copo «de bebé»).

Beber a mistura de granulado de cisteamina e sumo de frutas ácido ou água.

A mistura deve ser administrada (bebida) no espaço de 30 minutos após a preparação e deve ser refrigerada desde o momento da preparação até ao momento da administração.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer forma de cisteamina (mercaptamina) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipersensibilidade à penicilamina.
- Amamentação.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

obter o máximo benefício. A utilização de doses superiores a 1,95 g/m<sup>2</sup>/dia não é recomendada (ver secção 4.2).

Observou-se que a administração da cisteamina por via oral não evita o depósito ocular de cristais de cistina. Por conseguinte, quando a solução oftálmica de cisteamina é usada com este propósito, a sua utilização deve prosseguir.

Se a gravidez estiver diagnosticada ou for planeada, o tratamento deverá ser cuidadosamente reconsiderado e a doente deverá ser informada acerca do possível risco teratogénico da cisteamina (ver secção 4.6).

Não devem ser administradas cápsulas inteiras de PROCYSBI às crianças com idade inferior a aproximadamente 6 anos, devido ao risco de aspiração (ver secção 4.2).

#### Pele

Foram relatados casos de lesões cutâneas graves em doentes tratados com doses elevadas de bitartrato de cisteamina de libertação imediata ou outros sais de cisteamina que apresentaram uma resposta à redução da dose de cisteamina. Os médicos devem monitorizar numa base de rotina a pele e os ossos dos doentes que recebem cisteamina.

Se surgirem anomalias na pele ou nos ossos, a dose da cisteamina deve ser reduzida ou suspensa. O tratamento pode ser reiniciado com uma dose inferior, sob estrita supervisão, e depois lentamente aumentada até à dose terapêutica adequada (ver secção 4.2). No caso de desenvolvimento de uma erupção cutânea grave, como eritema multiforme bolhoso ou necrólise epidérmica tóxica, não deve ser readministrada cisteamina (ver secções 4.8).

#### Trato gastrointestinal

Foram relatados casos de úlceras e hemorragias gastrointestinais nos doentes a receberem bitartrato de cisteamina de libertação imediata. Os médicos devem permanecer alerta para sinais de úlceras e hemorragias gastrointestinais e devem informar os doentes e/ou cuidadores sobre os sinais e sintomas de toxicidade gastrointestinal grave e as medidas que devem ser tomadas no caso da sua ocorrência.

Os sintomas do trato gastrointestinal, incluindo náuseas, vômitos, anorexia e dor abdominal, foram associados à cisteamina.

As estenoses do íleo-cego e do intestino grosso (colonopatia fibrosante) foram descritas pela primeira vez em doentes com fibrose cística que receberam doses altas de enzimas pancreáticas sob a forma de comprimidos com um revestimento entérico do copolímero ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1), um dos excipientes no PROCYSBI. Como precaução, sintomas abdominais invulgares ou alterações nos sintomas abdominais devem ser clinicamente avaliados para excluir a possibilidade de colonopatia fibrosante.

#### Sistema nervoso central (SNC)

Os sintomas do SNC, como convulsões, letargia, sonolência, depressão e encefalopatia, foram associados à cisteamina. Em caso de desenvolvimento de sintomas do SNC, o doente deve ser cuidadosamente avaliado e a dose ajustada conforme necessário. Os doentes não devem efetuar atividades potencialmente perigosas até se conhecerem os efeitos da cisteamina no desempenho mental (ver secção 4.7).

#### Leucopenia e função hepática anormal

A cisteamina foi ocasionalmente associada a leucopenia reversível e função hepática anormal. Por conseguinte, os hemogramas e a função hepática devem ser monitorizados.

#### Hipertensão intracraniana benigna

Foram relatados casos de hipertensão intracraniana benigna (ou pseudotumor cerebral (PTC)) e/ou papiledema associados ao tratamento com bitartrato de cisteamina, com resolução após a adição de terapêutica diurética (experiência pós-comercialização com o bitartrato de cisteamina de libertação imediata). Os médicos devem instruir os doentes a notificarem qualquer um dos seguintes sintomas: dor de cabeça, zumbidos, tonturas, náuseas, diplopia, visão turva, perda de visão, dor atrás do olho ou dor associada ao movimento ocular. É necessário proceder a um exame ocular periódico de modo a identificar esta patologia de forma precoce e administrar um tratamento atempado quando ocorre e, deste modo, prevenir a perda de visão.

#### Informações importantes sobre alguns excipientes de PROCYSBI

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não se pode excluir que a cisteamina seja um indutor clinicamente relevante das enzimas CYP, inibidor da gp-P e da BCRP a nível intestinal e inibidor dos transportadores de captação hepática (OATP1B1, OATP1B3 e OCT1).

#### Administração concomitante com suplementos de eletrólitos e minerais

A cisteamina pode ser administrada simultaneamente com suplementos de eletrólitos (exceto bicarbonato) e minerais necessários no tratamento do síndrome de Fanconi, assim como vitamina D e hormona tiroideia. O bicarbonato deve ser administrado pelo menos uma hora antes ou uma hora depois de PROCYSBI, para evitar a potencial libertação precoce de cisteamina.

Em alguns doentes utilizou-se cisteamina em simultâneo com indometacina. Em doentes submetidos a transplante renal, foram utilizados tratamentos antirrejeição concomitantemente com a cisteamina.

A administração concomitante do inibidor da bomba de prótons omeprazol e PROCYSBI *in vivo* não demonstrou ter quaisquer efeitos na exposição ao bitartrato de cisteamina.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de cisteamina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, incluindo teratogênese (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Desconhece-se também qual a consequência de uma cistinose não tratada durante a gravidez. Por isso, o bitartrato de cisteamina não deve ser utilizado durante a gravidez, sobretudo durante o primeiro trimestre, a menos que tal seja claramente necessário (ver secção 4.4).

Se a gravidez estiver diagnosticada ou for planeada, o tratamento deverá ser cuidadosamente reconsiderado e a doente deverá ser informada acerca do possível risco teratogénico da cisteamina.

### Amamentação

Desconhece-se se a cisteamina é excretada no leite humano. No entanto, perante os resultados dos estudos realizados em modelos animais de fêmeas a amamentar e recém-nascidos (ver secção 5.3), o aleitamento é contraindicado nas mulheres sob tratamento com PROCYSBI (ver secção 4.3).

### Fertilidade

Observaram-se efeitos na fertilidade em estudos em animais (ver secção 5.3). Foi notificada azoospermia em doentes do sexo masculino com cistinose.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de cisteamina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados.

A cisteamina pode provocar sonolência. Quando se inicia o tratamento, os doentes não devem efetuar atividades potencialmente perigosas, até se conhecer melhor os efeitos do medicamento em cada indivíduo.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

No caso da formulação de bitartrato de cisteamina de libertação imediata, prevê-se que cerca de 35% dos doentes sofra reações adversas. Estas envolvem essencialmente os sistemas gastrointestinal e nervoso central. Se estas reações surgirem no início da terapêutica com cisteamina, a suspensão temporária do tratamento e a sua reintrodução gradual podem melhorar eficazmente a tolerância. Em estudos clínicos com voluntários saudáveis, as reações adversas mais frequentes foram sintomas gastrointestinais muito frequentes (16%) e que ocorreram essencialmente como episódios únicos de gravidade ligeira ou moderada. O perfil de reações adversas no caso dos indivíduos saudáveis foi semelhante ao perfil de reações adversas nos doentes com doenças gastrointestinais (diarreia e dor abdominal).

### Tabela de reações adversas

A frequência das reações adversas é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência:

<b>Classe de sistemas de órgãos segundo MedDRA</b>	<b><i>Frequência: reação adversa</i></b>
Doenças do sangue e do sistema linfático	<i>Pouco frequentes:</i> Leucopenia
Doenças do sistema imunitário	<i>Pouco frequentes:</i> Reação anafilática
Doenças do metabolismo e da nutrição	<i>Muito frequentes:</i> Anorexia
Perturbações do foro psiquiátrico	<i>Pouco frequentes:</i> Nervosismo, alucinações
Doenças do sistema nervoso	<i>Frequentes:</i> Cefaleia, encefalopatia
	<i>Pouco frequentes:</i> Sonolência, convulsões
Doenças gastrointestinais	<i>Muito frequentes:</i> Vômitos, náuseas, diarreia
	<i>Frequentes:</i> Dor abdominal, mau hálito, dispepsia, gastroenterite
	<i>Pouco frequentes:</i> Úlcera gastrointestinal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<i>Frequentes:</i> Odor cutâneo anormal, erupção cutânea
	<i>Pouco frequentes:</i> Alterações de cor do cabelo, estrias cutâneas, fragilidade cutânea (pseudotumor moluscoide nos cotovelos)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<i>Pouco frequentes:</i> Hiperextensão das articulações, dores nas pernas, joelho valgo, osteopenia, fratura compressiva, escoliose.
Doenças renais e urinárias	<i>Pouco frequentes:</i> Síndrome nefrótica
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<i>Muito frequentes:</i> Letargia, pirexia
	<i>Frequentes:</i> Astenia
Exames complementares de diagnóstico	<i>Frequentes:</i> Anomalias nas análises da função hepática

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### Experiência de estudos clínicos com PROCYSBI

Em estudos clínicos que compararam PROCYSBI com o bitartrato de cisteamina de libertação imediata, um terço dos doentes apresentou doenças gastrointestinais muito frequentes (náuseas, vômitos e dor abdominal). Foram igualmente observadas doenças do sistema nervoso frequentes (cefaleia, sonolência e letargia) e perturbações gerais frequentes (astenia).

##### Experiência pós-comercialização com bitartrato de cisteamina de libertação imediata

Foi notificada a ocorrência de hipertensão intracraniana benigna (ou pseudotumor cerebral (PTC)) com papiledema; lesões cutâneas, pseudotumores musculóides, estrias cutâneas, fragilidade cutânea; hiperextensão das articulações, dores nas pernas, joelho valgo, osteopenia, fratura compressiva e escoliose com bitartrato de cisteamina de libertação imediata (ver secção 4.4).

Dois casos de síndrome nefrótica foram descritos no prazo de 6 meses após início do tratamento, com recuperação progressiva após interrupção do mesmo. O exame histológico revelou glomerulonefrite membranosa do aloenxerto renal em um caso e hipersensibilidade intersticial no outro.

Foram notificados alguns casos de síndrome do tipo Ehlers-Danlos nos cotovelos de crianças tratadas cronicamente com doses elevadas de diversas preparações de cisteamina (cloridrato de cisteamina, cistamina ou bitartrato de cisteamina) na maior parte das vezes acima da dose máxima de 1,95 g/m<sup>2</sup>/dia. Em alguns casos, estas lesões cutâneas foram associadas a estrias cutâneas e lesões

ósseas inicialmente observadas num exame radiográfico. As afeções ósseas relatadas foram joelho valgo, dores nas pernas, hiperextensão das articulações, osteopenia, fraturas compressivas e escoliose. Nos poucos casos em que foi realizado um exame histopatológico da pele, os resultados sugeriram angioendoteliomatose. Um dos doentes veio posteriormente a falecer de isquemia cerebral aguda com vasculopatia pronunciada. Em alguns doentes, as lesões cutâneas nos cotovelos regrediram após a redução da dose de cisteamina de libertação imediata (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

### **4.9 Sobredosagem**

Uma sobredosagem de cisteamina pode causar letargia progressiva.

No caso de se verificar sobredosagem, o sistema respiratório e cardiovascular devem ser mantidos adequadamente. Não se conhece um antídoto específico. Desconhece-se se a cisteamina é eliminada através de hemodiálise.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outro medicamento do trato alimentar e do metabolismo, código ATC: A16AA04.

A cisteamina é o aminotiol estável mais simples e um produto de degradação do aminoácido cisteína. A cisteamina participa no interior dos lisosomas numa reação de troca tiol-dissulfureto que converte a cistina em cisteína e dissulfureto misto cisteína-cisteamina, sendo que ambos podem sair do lisosoma em doentes com cistinose.

Os indivíduos normais e os sujeitos heterozigóticos para a cistinose apresentam níveis leucocitários de cistina  $< 0,2$ , e habitualmente inferiores a 1 nmol hemocistina/mg de proteína, respetivamente, quando determinada utilizando o ensaio de leucócitos mistos. Os indivíduos com cistinose apresentam uma elevação da cistina leucocitária superior a 2 nmol de hemicistina/mg de proteína.

A cistina leucocitária é monitorizada nestes doentes com o propósito de determinar a adequação da dosagem, sendo que os níveis são medidos 30 minutos após a administração da dose quando tratados com PROCYSBI.

Um estudo farmacocinético e farmacodinâmico essencial, de fase 3, aleatorizado e cruzado (o qual foi também o primeiro estudo aleatorizado com bitartrato de cisteamina de libertação imediata) demonstrou que, em estado estacionário, os doentes que receberam PROCYSBI a cada 12 horas (Q12H) mantiveram uma depleção comparável dos níveis de cistina leucocitária em comparação com o bitartrato de cisteamina de libertação imediata a cada 6 horas (Q6H). Foram aleatorizados quarenta e três doentes (43); vinte e sete (27) crianças (com idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos), quinze (15) adolescentes (com idades compreendidas entre os 12 e os 21 anos) e um (1) adulto com cistinose e com função renal nativa baseada numa taxa de filtração glomerular (TFG) estimada (corrigida relativamente à área de superfície corporal)  $> 30$  ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>. Desses quarenta e três (43) doentes, dois (2) irmãos abandonaram o estudo no final do primeiro período cruzado devido a uma cirurgia prévia planeada num (1) deles; quarenta e um (41) doentes concluíram o protocolo. Dois (2) doentes foram excluídos da análise por protocolo porque o nível de cistina leucocitária aumentou mais de 2 nmol de hemicistina/mg de proteína durante o período de tratamento com a cisteamina de

libertação imediata. Trinta e nove (39) doentes foram incluídos na análise de eficácia final principal por protocolo.

<b>População por protocolo (PP) (N=39)</b>		
	Bitartrato de cisteamina de libertação imediata	PROCYSBI
Nível de cistina leucocitária (Média dos mínimos quadrados $\pm$ EP) em nmol de hemicistina/mg de proteína*	0,44 $\pm$ 0,05	0,51 $\pm$ 0,05
Efeito do tratamento (Média dos mínimos quadrados $\pm$ EP; IC de 95,8%; valor p)	0,08 $\pm$ 0,03; 0,01 a 0,15; < 0,0001	
<b>População todos os doentes avaliáveis (ITT) (N=41)</b>		
	Bitartrato de cisteamina de libertação imediata	PROCYSBI
Nível de cistina leucocitária (Média dos mínimos quadrados $\pm$ EP) em nmol de hemicistina/mg de proteína*	0,74 $\pm$ 0,14	0,53 $\pm$ 0,14
Efeito do tratamento (Média dos mínimos quadrados $\pm$ EP; IC de 95,8%; valor p)	-0,21 $\pm$ 0,14; -0,48 a 0,06; < 0,001	

\* determinada utilizando o ensaio de leucócitos mistos

Quarenta dos quarenta e um (40/41) doentes que concluíram o estudo essencial de fase 3 foram incluídos num estudo prospetivo com PROCYSBI que se manteve aberto enquanto o médico-assistente não podia prescrever PROCYSBI. Neste estudo, a cistina leucocitária determinada utilizando o ensaio de leucócitos mistos esteve sempre em média sob controlo ótimo com < 1 nmol de hemicistina/mg de proteína. A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) não sofreu qualquer alteração para a população do estudo ao longo do tempo.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A biodisponibilidade relativa é de cerca de 125% em comparação com a cisteamina de libertação imediata.

A ingestão de alimentos reduz a absorção de PROCYSBI a 30 minutos pré-dose (diminuição aproximada de 35% em termos de exposição) e a 30 minutos pós-dose (diminuição aproximada de 16 ou 45% em termos de exposição relativamente às cápsulas inteiras e abertas, respetivamente). A ingestão de alimentos duas horas após a administração não afetou a absorção de PROCYSBI.

### Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* da cisteamina, sobretudo à albumina, é de cerca de 54% e independente da concentração plasmática da substância ao longo do intervalo terapêutico.

### Biotransformação

A eliminação de cisteamina inalterada na urina revelou situar-se entre 0,3% e 1,7% da dose diária total em quatro doentes; o grosso da cisteamina é excretado sob a forma de sulfato.

Dados *in vitro* sugerem a probabilidade de o bitartrato de cisteamina ser metabolizado por várias enzimas CYP, incluindo CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP2E1. A CYP2A6 e a CYP3A4 não estiveram envolvidas no metabolismo do bitartrato de cisteamina em condições experimentais.

## Eliminação

A semivida terminal do bitartrato de cisteamina é de aproximadamente 4 horas.

O bitartrato de cisteamina não é um inibidor da CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4 *in vitro*.

*In vitro*: o bitartrato de cisteamina é um substrato da gp-P e do OCT2, mas não um substrato da BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 e OCT1. O bitartrato de cisteamina não é um inibidor do OAT1, OAT3 e OCT2.

## Populações especiais

A farmacocinética do bitartrato de cisteamina não foi estudada em populações especiais.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Em estudos de genotoxicidade publicados sobre a cisteamina, tendo sido descrita indução de aberrações cromossômicas na cultura de linhas de células eucarióticas. Os estudos específicos com cisteamina não revelaram quaisquer efeitos mutagênicos no teste de Ames, nem qualquer efeito clastogênico no teste micronuclear de ratinho. Realizou-se um estudo do ensaio bacteriano de mutação reversa (“teste de Ames”) com o bitartrato de cisteamina utilizado para PROCYSBI, sendo que o bitartrato de cisteamina não apresentou quaisquer efeitos mutagênicos neste teste.

Estudos sobre a reprodução mostraram a existência de efeitos embriofetotóxicos (reabsorções e perdas pós-implante) em ratos com doses de 100 mg/kg/dia e em coelhos que receberam uma dose de cisteamina de 50 mg/kg/dia. Foram descritos efeitos teratogênicos em ratos, após administração de cisteamina durante o período de organogênese, à dose de 100 mg/kg/dia.

Esta dose é equivalente a 0,6 g//dia no rato, o que corresponde a ligeiramente menos do que a dose de manutenção de cisteamina clinicamente recomendada, ou seja, 1,3 g//dia. Observou-se uma redução da fertilidade nos ratos à dose de 375 mg/kg/dia, uma dose à qual se regista um atraso ponderal significativo. À mesma dose, o aumento de peso e a sobrevivência da progenitura durante o aleitamento sofreu igualmente uma redução. A cisteamina em doses elevadas afeta a capacidade de aleitamento das mães para alimentarem as suas crias. Doses únicas da substância inibem a secreção de prolactina em animais.

A administração de cisteamina em ratos recém-nascidos induziu cataratas.

Doses elevadas de cisteamina, tanto por via oral como parentérica, produzem úlceras duodenais em ratos e ratinhos mas não em macacos. A administração experimental do fármaco provoca uma depleção de somatostatina em diversas espécies animais. Desconhecem-se as suas consequências no uso clínico do fármaco.

Não foram realizados estudos carcinogênicos com as cápsulas gastrorresistentes de bitartrato de cisteamina.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula

celulose microcristalina  
copolímero ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1)  
hipromelose

talco  
citrato trietilico  
laurilsulfato de sódio

#### Revestimento da cápsula

gelatina  
dióxido de titânio (E171)  
índigo carmim (E132)

#### Tinta de impressão

goma-laca  
povidona K-17  
dióxido de titânio (E171)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

24 meses  
Prazo de validade em utilização: 30 dias.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2-8°C). Não congelar.  
Após abertura, não conservar acima de 25°C.  
Manter o recipiente bem fechado para proteger da luz e da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

#### PROCYSBI 25 mg cápsulas

Frasco de PEAD branco de 50 ml com 60 cápsulas com um cilindro dessecante 2 em 1 e um cilindro absorvedor de oxigénio, com um fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças.  
Cada frasco contém dois cilindros de plástico utilizados para proteção adicional contra a humidade e o ar.

Manter os dois cilindros em cada frasco durante a utilização do mesmo. É possível eliminar os cilindros com os frascos após a sua utilização.

#### PROCYSBI 75 mg cápsulas

Frasco PEAD branco de 400 ml com 250 cápsulas com um cilindro dessecante 2 em 1 e dois cilindros absorvedor de oxigénio, com um fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças.  
Cada frasco contém três cilindros de plástico utilizados para proteção adicional contra a humidade e o ar.

Manter os três cilindros em cada frasco durante a utilização do mesmo. É possível eliminar os cilindros com os frascos após a sua utilização.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A  
43122 Parma  
Itália

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

PROCYSBI 25 mg cápsulas  
EU/1/13/861/001

PROCYSBI 75 mg cápsulas  
EU/1/13/861/002

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 6 de setembro de 2013  
Data da última renovação: 26.09.2018

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

### **• Medidas adicionais de minimização do risco**

O titular da AIM fornecerá um conjunto de informação educacional antes do lançamento, destinado a todos os médicos que se prevê que prescrevam PROCYSBI

O conjunto de informação educacional tem por propósito aumentar a consciencialização de riscos importantes, identificados e potenciais, bem como garantir uma seleção adequada dos doentes, a necessidade de titulação da dose e monitorização dos doentes.

O conjunto de informação educacional do médico deve incluir a Lista de Verificação de Segurança, o Resumo das Características do Medicamento e o Folheto Informativo.

A Lista de Verificação de Segurança deve evidenciar os seguintes pontos:

- O risco de teratogenicidade e conselhos relevantes para a minimização dos riscos:

- As mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas sobre o risco de teratogenicidade;
  - No caso das mulheres com potencial para engravidar, é necessário obter um teste de gravidez negativo antes do início do tratamento;
  - As mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas da necessidade de utilizarem um método de contraceção adequado ao longo do tratamento;
  - As mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas da necessidade de alertarem o médico assistente no caso de engravidarem durante o tratamento.
- O risco de colonopatia fibrosante e conselhos relevantes para a minimização dos riscos:
    - Os doentes devem ser informados sobre o potencial risco de colonopatia fibrosante;
    - Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas da colonopatia fibrosante e da necessidade de alertarem o médico assistente no caso de desenvolverem algum.
  - Orientação relativamente à seleção dos doentes e titulação da dose adequadas.
  - A necessidade de monitorização dos níveis de cistina leucocitária, hemograma completo e função hepática.
  - A necessidade de monitorização regular da pele, ponderando a hipótese de exame radiográfico quando necessário.
  - A necessidade de informar os doentes quanto aos seguintes pontos:
    - O modo de administração e o momento da toma do medicamento
    - A necessidade de contactar o médico assistente no caso da ocorrência dos seguintes acontecimentos:
      - ✓ Problemas ou alterações na pele
      - ✓ Perturbações dos hábitos intestinais normais,
      - ✓ Letargia, sonolência, depressão e convulsões
      - ✓ Qualquer suspeita de gravidez

O titular da AIM deve chegar a acordo quanto ao conteúdo e formato do material educacional, em conjunto com um plano de comunicação, com a autoridade nacional competente antes da distribuição do material educacional.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

PROCYSBI 25 mg cápsulas gastroresistentes  
cisteamina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 25 mg de cisteamina (sob a forma de bitartrato de mercaptamina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula gastroresistente

60 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Eliminar 30 dias após a abertura da proteção em folha de alumínio.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.  
Após abertura, não conservar acima de 25°C.  
Manter o recipiente bem fechado para proteger da luz e da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/861/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

PROCYSBI 25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

PROCYSBI 75 mg cápsulas gastroresistentes  
cisteamina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 75 mg de cisteamina (sob a forma de bitartrato de mercaptamina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula gastroresistente

250 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Eliminar 30 dias após a abertura da proteção em folha de alumínio.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.  
Após abertura, não conservar acima de 25°C.  
Manter o recipiente bem fechado para proteger da luz e da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/861/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

PROCYSBI 75 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

PROCYSBI 25 mg cápsulas gastroresistentes  
cisteamina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 25 mg de cisteamina (sob a forma de bitartrato de mercaptamina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula gastroresistente

60 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Eliminar 30 dias após a abertura da proteção em folha de alumínio.

Data de abertura:

Data de eliminação:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Após abertura, não conservar acima de 25°C.

Manter o recipiente bem fechado para proteger da luz e da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/861/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

PROCYSBI 75 mg cápsulas gastroresistentes  
cisteamina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 75 mg de cisteamina (sob a forma de bitartrato de mercaptamina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula gastroresistente

250 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Eliminar 30 dias após a abertura da proteção em folha de alumínio.

Data de abertura:

Data de eliminação:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Após abertura, não conservar acima de 25°C.

Manter o recipiente bem fechado para proteger da luz e da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/861/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### PROCYSBI 25 mg cápsulas gastroresistentes PROCYSBI 75 mg cápsulas gastroresistentes

Cisteamina (bitartrato de mercaptamina)

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é PROCYSBI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar PROCYSBI
3. Como tomar PROCYSBI
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar PROCYSBI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é PROCYSBI e para que é utilizado**

PROCYSBI contém a substância ativa cisteamina (também conhecida como mercaptamina) e é tomado para o tratamento da cistinose nefropática em crianças e adultos. A cistinose é uma doença que afeta o modo de funcionamento do organismo, com uma acumulação anormal do aminoácido cistina em diversos órgãos do corpo como, por exemplo, rins, olhos, músculos, pâncreas e cérebro. A acumulação de cistina provoca danos nos rins e a excreção de quantidades excessivas de glicose, proteínas e eletrólitos. Diferentes órgãos são afetados em diferentes idades.

PROCYSBI é um medicamento que reage com a cistina para reduzir o seu nível dentro das células. O tratamento com cisteamina deve ser iniciado rapidamente após a confirmação do diagnóstico de cistinose, para obter o máximo benefício.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar PROCYSBI**

##### **Não tome PROCYSBI:**

- se tem alergia à cisteamina (também conhecida como mercaptamina) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tem alergia à penicilamina;
- se está a amamentar.

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar PROCYSBI.

- Na medida em que a cisteamina oral não impede a acumulação de cristais de cistina no olho, deve continuar a usar a solução oftálmica de cisteamina receitada pelo seu médico.
- As cápsulas inteiras de cisteamina não devem ser administradas a crianças com menos de 6 anos, devido ao risco de sufocação (ver secção 3 Como tomar PROCYSBI – Modo de administração).

- Podem ocorrer lesões graves na pele dos doentes tratados com doses altas de cisteamina. O seu médico irá monitorizar a sua pele e os seus ossos regularmente e reduzir ou suspender o tratamento se necessário (ver secção 4).
- Podem ocorrer úlceras e hemorragias no estômago e intestinos nos doentes a receberem cisteamina (ver secção 4).
- Outros sintomas intestinais, incluindo náuseas, vômitos, falta de apetite e dores de estômago, podem ocorrer com a cisteamina. Neste caso, o seu médico pode interromper o tratamento e alterar a sua dose.
- Fale com o seu médico se tiver sintomas pouco habituais no estômago ou alterações nos sintomas no estômago.
- Sintomas como convulsões, cansaço, sonolência, depressão e doenças cerebrais (encefalopatia) podem ocorrer com a cisteamina. No caso de desenvolvimento desses sintomas, informe o seu médico, o qual ajustará a sua dose.
- Uma função dos rins anormal ou uma diminuição dos glóbulos brancos (leucopenia) podem ocorrer com a utilização de cisteamina. O seu médico irá monitorizar regularmente a contagem dos glóbulos no sangue e a função do fígado.
- O seu médico irá monitorizá-lo para detetar a presença de hipertensão intracraniana benigna (ou pseudotumor cerebral (PTC)) e/ou inchaço do nervo ótico (papiledema) associada ao tratamento com a cisteamina. Será submetido a exames oculares regulares para identificar esta doença, considerando que o tratamento precoce pode impedir a perda de visão.

### **Outros medicamentos e PROCYSBI**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Se o seu médico lhe receitar bicarbonato, não o tome em simultâneo com PROCYSBI; tome o bicarbonato pelo menos uma hora antes ou pelo menos uma hora depois do medicamento.

### **PROCYSBI com alimentos e bebidas**

Durante pelo menos 1 hora antes e 1 hora depois de tomar PROCYSBI, tente evitar refeições que sejam ricas em gorduras ou proteínas, assim como todos os alimentos ou líquidos que possam diminuir a acidez no estômago, como leite ou iogurte. Se tal não for possível, pode comer uma pequena quantidade (cerca de 100 gramas) de alimentos (de preferência hidratos de carbono, p. ex., pão, massa, fruta) na hora que antecede e na hora que se segue à administração de PROCYSBI.

Tome a cápsula com uma bebida ácida (como sumo de laranja ou qualquer sumo ácido) ou água. No caso de crianças e doentes com problemas para engolir, consulte a secção 3 Como tomar PROCYSBI – Modo de administração).

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não deve utilizar este medicamento se está grávida, sobretudo durante o primeiro trimestre. Se for mulher e planejar engravidar ou se ficar grávida, consulte de imediato o seu médico para suspender o tratamento com este medicamento, pois a continuação do tratamento pode ser prejudicial para o feto.

Não utilize este medicamento se estiver a amamentar (ver secção 2, em “Não tome PROCYSBI”).

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Este medicamento pode causar alguma sonolência. Depois de iniciar o tratamento, não deve conduzir, utilizar máquinas ou realizar outras atividades perigosas enquanto não souber como o medicamento o afeta.

### **PROCYSBI contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **3. Como tomar PROCYSBI**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada para si para ou para o seu filho dependerá do seu peso e idade ou do peso e idade do seu filho. A dose de manutenção pretendida é de 1,3 g/m<sup>2</sup>/dia.

#### **Calendário de administração**

Tome este medicamento duas vezes por dia, de 12 em 12 horas. Para obter o benefício máximo deste medicamento, tente evitar refeições e produtos lácteos durante pelo menos 1 hora antes e 1 hora depois da administração de PROCYSBI. Se tal não for possível, pode comer uma pequena quantidade (cerca de 100 gramas) de alimentos (de preferência hidratos de carbono, p. ex., pão, massa, fruta) na hora que antecede e na hora que se segue à administração de PROCYSBI.

É importante tomar PROCYSBI de forma constante ao longo do tempo.

Não aumente nem reduza a quantidade de medicamento sem a aprovação do médico.

A dose total habitual não deverá exceder 1,95 g/m<sup>2</sup>/dia.

#### **Duração do tratamento**

O tratamento com PROCYSBI deve manter-se por toda a vida, segundo as instruções do seu médico.

#### **Modo de administração**

Só deve tomar este medicamento por via oral.

Para que este medicamento funcione corretamente, deve proceder do seguinte modo:

- Engula a cápsula inteira com uma bebida ácida (como sumo de laranja ou qualquer sumo ácido) ou água. Não esmagar ou mastigar as cápsulas ou o seu conteúdo. Não dê cápsulas gastroresistentes a crianças com menos de 6 anos de idade, dado o risco de elas não poderem engoli-las e sufocarem. No caso dos doentes que não conseguem engolir a cápsula inteira, a cápsula gastroresistente pode ser aberta e o seu conteúdo polvilhado sobre os alimentos (molho de maçã ou doce de bagas) ou misturado numa bebida ácida (como sumo de laranja ou qualquer sumo ácido) ou água. Consulte o médico do seu filho para obter indicações completas.
- O seu tratamento médico pode incluir, para além da cisteamina, um ou mais suplementos para substituir eletrólitos importantes que se perdem por eliminação através dos rins. É importante tomar estes suplementos exatamente conforme as instruções. Se omitir várias doses destes suplementos ou se sentir fraqueza ou sonolência, contacte o seu médico para obter instruções.
- É necessário realizar análises regulares ao sangue para medir a quantidade de cistina no interior dos glóbulos brancos e/ou a concentração de cisteamina no sangue, para ajudar a determinar a dose correta de PROCYSBI. Cabe a si ou ao seu médico providenciar a realização dessas análises sanguíneas. Estas análises devem ser obtidas 12,5 horas após a dose da noite do dia anterior e, posteriormente, 30 minutos após a administração da dose da manhã seguinte. São igualmente necessárias análises regulares ao sangue e à urina para determinar os níveis dos eletrólitos mais importantes do organismo e também para o seu médico ajustar corretamente as doses destes suplementos.

#### **Se tomar mais PROCYSBI do que deveria**

Deve contactar de imediato o seu médico ou serviço de urgências do hospital se tomar mais PROCYSBI do que deveria. Pode ficar sonolento.

### **Caso se tenha esquecido de tomar PROCYSBI**

Se não tomou uma dose do medicamento, deverá tomá-la o mais brevemente possível. No entanto, se estiver a menos de 4 horas da dose seguinte, deixe passar a dose em falta e mantenha o esquema posológico habitual.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Se tiver algum dos seguintes efeitos secundários, fale de imediato com o seu médico ou enfermeiro – pode necessitar de tratamento médico urgente:**

- Reação alérgica grave (pouco frequente): procure ajuda médica de urgência se apresentar algum dos seguintes sinais de uma reação alérgica: urticária (reação da pele que causa manchas vermelhas ou brancas e comichão), dificuldades respiratórias, inchaço do rosto, lábios, língua ou garganta.

No caso de aparecimento de algum dos efeitos secundários a seguir indicados, contacte de imediato o seu médico. Uma vez que alguns destes efeitos secundários são considerados graves, peça ao seu médico que lhe explique os sinais de alerta para estes sintomas.

**Efeitos secundários frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 doentes):

- Erupção cutânea (reação na pele): informe de imediato o seu médico se surgir uma erupção cutânea. É possível que PROCYSBI tenha de ser temporariamente suspenso até ao desaparecimento da erupção cutânea. Se a erupção cutânea for grave, o seu médico pode interromper o tratamento com a cisteamina.
- Função do fígado anormal nas análises de sangue. O seu médico irá manter este ponto sob vigilância.

**Efeitos secundários pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 doentes):

- Lesões cutâneas (lesões na pele), lesões ósseas e problemas das articulações: o tratamento com doses altas de cisteamina pode levar ao desenvolvimento de lesões cutâneas. Estas incluem estrias na pele, lesões nos ossos (como fraturas), deformidades ósseas e problemas nas articulações. Examine a sua pele durante a toma deste medicamento. Comunique quaisquer alterações ao seu médico. O seu médico irá monitorizá-lo.
- Diminuição do número de glóbulos brancos. O seu médico irá monitorizá-lo.
- Sintomas do sistema nervoso central: alguns doentes a tomarem cisteamina desenvolveram convulsões, depressão e ficaram sonolentos (sonolência excessiva). Informe o seu médico em caso de aparecimento destes sintomas.
- Problemas de estômago e intestinos (gastrointestinais): os doentes a tomarem cisteamina desenvolveram úlceras e hemorragias. Informe de imediato o seu médico se tiver dores de estômago, náuseas, vômitos, perda de apetite ou se vomitar sangue.
- Foi comunicada a ocorrência de hipertensão intracraniana benigna, também denominada pseudotumor cerebral, com o uso de cisteamina. Esta é uma doença na qual se verifica pressão alta no líquido que rodeia o cérebro. Informe de imediato o seu médico se desenvolver algum dos seguintes sintomas durante a toma de PROCYSBI: dor de cabeça, zumbidos nos ouvidos, tonturas, náuseas, visão dupla, visão turva, perda de visão, dor atrás do olho ou dor associada ao movimento ocular. O seu médico irá monitorizá-lo por meio de exames oculares de modo a detetar e tratar precocemente este problema. Isto irá ajudar a diminuir a probabilidade de perda de visão.

Os outros efeitos secundários a seguir referidos são indicados com uma estimativa da frequência com que podem ocorrer com PROCYSBI.

**Efeitos secundários muito frequentes** (podem afetar mais de 1 doente em cada 10):

- diarreia
- febre
- sensação de sonolência

**Efeitos secundários frequentes:**

- mau hálito e odor corporal desagradável
- azia
- cansaço.

**Efeitos secundários pouco frequentes:**

- dores nas pernas
- escoliose (desvio na coluna vertebral)
- fragilidade óssea
- descoloração do cabelo
- convulsões
- nervosismo
- alucinações
- efeito sobre os rins, sob a forma de inchaço das mãos e pés e aumento de peso.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar PROCYSBI**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não tome este medicamento se a proteção em folha de alumínio tiver sido aberta há mais de 30 dias. Elimine o frasco aberto e utilize um novo frasco.

Conservar no frigorífico (2-8°C). Não congelar. Após abertura, não conservar acima de 25°C. Manter o recipiente bem fechado para proteger da luz e da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de PROCYSBI**

- A substância ativa é cisteamina (na forma de bitartrato de mercaptamina). Cada cápsula gastroresistente contém 25 mg ou 75 mg de cisteamina.
- Os outros componentes são:
  - Nas cápsulas: celulose microcristalina, copolímero ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1), hipromelose, talco, citrato trietilico, laurilsulfato de sódio.
  - No revestimento da cápsula: gelatina, dióxido de titânio (E171), índigo carmim (E132).

- Na tinta de impressão: goma-laca, povidona (K-17), dióxido de titânio (E171).

### **Qual o aspeto de PROCYSBI e conteúdo da embalagem**

- PROCYSBI 25 mg apresenta-se sob a forma de cápsulas gastroresistentes de cor azul. A cabeça azul clara está impressa com o logótipo da PRO a tinta branca e o corpo azul claro apresenta a inscrição “25 mg” impressa a tinta branca. Um frasco de plástico branco contém 60 cápsulas. A cabeça é resistente a crianças e tem uma proteção em folha de alumínio. Cada frasco contém dois cilindros de plástico utilizados para a proteção adicional contra a humidade e o ar.
- PROCYSBI 75 mg apresenta-se sob a forma de cápsulas gastroresistentes de cor azul. A cabeça azul escura está impressa com o logótipo da PRO a tinta branca e o corpo azul claro apresenta a inscrição “75 mg” impressa a tinta branca. Um frasco de plástico branco contém 250 cápsulas. A cabeça é resistente a crianças e tem uma proteção em folha de alumínio. Cada frasco contém três cilindros de plástico utilizados para a proteção adicional contra a humidade e o ar.
- Mantenha os cilindros em cada frasco durante a utilização do mesmo. É possível eliminar os cilindros com os frascos após a sua utilização.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **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

**España**

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

**France**

Chiesi S.A.S.  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ireland**

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

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Sími: +46 8 753 35 20

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Chiesi Pharma AB  
Tel: +46 8 753 35 20

**United Kingdom**

Chiesi Ltd  
Tel: + 44 (0)161 488 5555

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.