

BILAGA 1
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

PROCYSBI 25 mg enterokapslar, hårda
PROCYSBI 75 mg enterokapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

PROCYSBI 25 mg kapsel, hård

En hård kapsel innehåller 25 mg cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

PROCYSBI 75 mg kapsel, hård

En hård kapsel innehåller 75 mg cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterokapsel, hård.

PROCYSBI 25 mg kapsel, hård

Ljusblå hårda kapslar i storlek 3 med ”25 mg” tryckt i vitt bläck och en ljusblå hätta märkt ”PRO” med vitt bläck.

PROCYSBI 75 mg kapsel, hård

Ljusblå hårda kapslar i storlek 0 med ”75 mg” tryckt i vitt bläck och en mörkblå hätta märkt ”PRO” med vitt bläck.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

PROCYSBI är indicerat för behandling av verifierad nefropatisk cystinos. Cysteamin minskar cystinackumulering i vissa celler (t.ex. leukocyter, muskel- och leverceller) hos patienter med nefropatisk cystinos och vid tidigt insatt behandling fördröjer det utvecklingen av njursvikt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med PROCYSBI ska inledas under övervakning av läkare med erfarenhet av behandling av cystinos.

Cysteaminbehandling ska sättas in snabbt så snart diagnosen är bekräftad (dvs. förhöjt WBC-cystin) för att uppnå maximal nytta.

Dosering

Koncentrationen av cystin i vita blodkroppar (WBC) kan mätas med ett antal olika metoder, exempelvis genom analys av specifika undergrupper av WBC (t.ex. granulocytanalys) eller genom blandad leukocytanalys där varje analys har olika målvärden. Hälso- och sjukvårdspersonal bör rätta sig efter de analyspecifika behandlingsmål som anges av enskilda laboratorier när de fattar beslut gällande diagnos och dosering av PROCYSBI för patienter med cystinos. Ett behandlingsmål är exempelvis att bibehålla en WBC-cystinnivå på <1 nmol hemicystin/mg protein (vid mätning med blandad leukocytanalys) 30 minuter efter dosering. För patienter som följer en stabil dos av PROCYSBI, och som har svårt att få tillgång till en lämplig mottagning där man kan mäta deras WBC-cystin, bör målet med behandlingen vara att behålla en plasmacysteaminkoncentration på >0,1 mg/l, 30 minuter efter dosering.

Mätningstidpunkt: PROCYSBI bör administreras var 12:e timme. Bestämningen av WBC-cystin och/eller plasmacysteamin måste göras 12,5 timmar efter kvällsdosen dagen före, alltså 30 minuter efter det att följande morgondos ges.

Övergång från cysteaminbitartrat med omedelbar frisättning (immediate-release) till cysteaminbitartrat i hårda kapslar

Patienter med cystinos som tar cysteaminbitartrat med omedelbar frisättning kan överföras till en total daglig dos av PROCYSBI som är likvärdig med deras föregående totala dagliga dos av cysteaminbitartrat med omedelbar frisättning. Den totala dagliga dosen ska delas i två doser och administreras var 12:e timme. Den maximala rekommenderade dosen av cysteamin är 1,95 g/m²/dag. Användning av doser högre än 1,95 g/m²/dag rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Patienter som överförs från cysteaminbitartrat för omedelbar frisättning till PROCYSBI bör få sina nivåer av WBC-cystin uppmätta efter 2 veckor, och därefter var 3:e månad för bedömning av den optimala dosen så som beskrivs ovan.

Nyligen diagnostiserade vuxna patienter

Nyligen diagnostiserade vuxna patienter ska till en början sättas in på 1/6 till 1/4 av målunderhållsdosen av PROCYSBI. Målunderhållsdosen är 1,3 g/m²/dag uppdelat på två doser som ges var 12:e timme. Dosen höjas så länge den tolereras och WBC-cystinnivån fortfarande är >1 nmol hemicystin/mg protein (vid mätning med blandad leukocytanalys). Den maximala rekommenderade dosen av cysteamin är 1,95 g/m²/dag. Användning av doser högre än 1,95 g/m²/dag rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

De målvärden som anges i produktresumén baseras på mätning med blandad leukocytanalys. Det bör noteras att behandlingsmålen för minskningen av cystin är analys-specifika och att olika behandlingsmål gäller för olika analyser. Hälso- och sjukvårdspersonal bör därför referera till de analys-specifika behandlingsmål som anges av enskilda laboratorier.

Nyligen diagnostiserad pediatrik population

Målunderhållsdosen på 1,3 g/m²/dag kan approximeras enligt nedanstående tabell, vilken tar hänsyn till både ytarea och vikt.

Vikt i kilo	Rekommenderad dos i mg Var 12:e timme*
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

* Högre doser kan krävas för att uppnå målkoncentrationen av WBC-cystin. Användning av doser högre än 1,95 g/m²/dag rekommenderas inte.

Särskilda populationer

Patienter med dålig tolerabilitet

Patienter med sämre tolerabilitet får ändå en betydande nytta om cystinnivåerna i de vita blodcellerna är under 2 nmol hemicystin/mg protein (när mätning med blandad leukocytanalys används). Cysteamindosen kan ökas till högst 1,95 g/m²/dag för att uppnå denna nivå. Dosen på 1,95 g/m²/dag av cysteaminbitartrat för omedelbar frisättning har associerats med en ökad frekvens av utsättning av behandling på grund av intolerans och en ökad incidens av biverkningar. Om cysteamin tolereras dåligt initialt på grund av symtom från magtarmkanalen eller övergående hudutslag ska behandlingen stoppas tillfälligt, för att sedan åter sättas in med en lägre dos och gradvis ökas till den lämpliga dosen (se avsnitt 4.4).

Patienter som dialyseras eller är transplanterade

Erfarenheten visar att vissa former av cysteamin ibland tolereras mindre väl (dvs. orsakar fler biverkningar) av dialyspatienter. En noggrannare övervakning av WBC-cystinnivåerna rekommenderas hos dessa patienter.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Normalt behövs ingen dosjustering men WBC-cystinnivåerna ska dock övervakas.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Normalt behövs ingen dosjustering men WBC-cystinnivåerna ska dock övervakas.

Administreringssätt

Detta läkemedel kan administreras genom att svälja kapslarna hela eller genom att strö kapselinnehållet (enterogranulat) på föda eller administrering via en sond. Kapslarna eller kapselinnehållet får inte krossas eller tuggas.

Missade doser

Om en dos missas, ska läkemedlet tas så snart som möjligt. Om mindre än fyra timmar återstår till nästa dos, hoppa över den missade dosen och återgå till vanliga medicintider. Dosen får inte dubblas.

Administrering tillsammans med mat

Cysteaminbitartrat kan administreras med syrlig fruktjuice eller vatten.

Cysteaminbitartrat ska inte administreras tillsammans med livsmedel som innehåller mycket fett eller proteiner, eller tillsammans med frysta livsmedel som t.ex. glass. Patienter bör försöka att helt undvika måltider och mejeriprodukter i minst 1 timme före och 1 timme efter en PROCYSBI-dos. Om det är omöjligt att fasta under denna period är det acceptabelt att äta endast en liten mängd (cirka 100 gram) mat (helst kolhydrater) under timmen före och efter PROCYSBI-administrering. Det är viktigt att ta PROCYSBI-dosen i samband med födointaget på ett konsekvent och repeterbart sätt över tid (se avsnitt 5.2).

Till pediatrika patienter, cirka 6 år eller yngre, som inte kan svälja hårda kapslar, kan kapslarna öppnas och innehållet strös på maten eller vätskan som anges nedan.

Strödd på mat

Kapslar för antingen morgon- eller kvällsdosen ska öppnas och innehållet strös över cirka 100 gram äppelmos eller sylt. Rör försiktigt ned innehållet i den mjuka maten så att maten blandas med cysteamingranulatet. Hela blandningen ska ätas upp. Detta kan följas av 250 ml av en acceptabel syrlig vätska – fruktjuice (t.ex. apelsinjuice eller annan juice av någon syrlig frukt) eller vatten. Blandningen måste ätas inom 2 timmar efter tillredningen och måste förvaras i kyl fram till administreringen.

Administrering via magsonder

Kapslar för antingen morgon- eller kvällsdosen ska öppnas och innehållet strös över cirka 100 gram äppelmos eller sylt. Rör försiktigt ned innehållet i den mjuka maten så att maten blandas med cysteamingranulatet. Blandningen ska sedan administreras via gastrostomisond, nasogastrisk sond eller gastrostomi-jejunostomisond. Blandningen måste administreras inom 2 timmar efter tillredningen och kan förvaras i kyl fram till administreringen.

Strödd i apelsinjuice eller annan syrlig fruktjuice eller vatten

Kapslar för antingen morgon- eller kvällsdosen ska öppnas och innehållet ska strös i 100 till 150 ml syrlig fruktjuice eller vatten. Alternativ för dosadministrering anges nedan:

- Alternativ 1/Spruta: Blanda försiktigt i 5 minuter och dra sedan upp blandningen av cysteamingranulat och syrlig fruktjuice eller vatten i en doseringsspruta.
- Alternativ 2/Mugg: Blanda försiktigt i 5 minuter i en mugg eller skaka försiktigt i 5 minuter i en mugg med lock (t.ex. pipmugg). Drick blandningen av cysteamingranulat och syrlig fruktjuice eller vatten.

Blandningen måste administreras (drickas) inom 30 minuter efter tillredningen och måste förvaras i kyl fram till administreringen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, alla former av cysteamin (merkaptamin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot penicillamin.
- Amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av doser högre än 1,95 g/m²/dag rekommenderas inte (se avsnitt 4.2).

Oralt cysteamin har inte visats förebygga inlagring av cystinkristaller i ögonen. I de fall där cysteaminöndroppar används för detta ändamål bör denna användning fortsätta.

Om graviditet diagnostiseras eller planeras bör behandlingen tas upp till noggrant övervägande och patienten måste informeras om cysteamins möjliga teratogena effekter (se avsnitt 4.6).

Odelade PROCYSBI-kapslar bör inte ges till barn under cirka 6 års ålder på grund av aspirationsrisken (se avsnitt 4.2).

Dermatologiskt

Det har kommit rapporter om allvarliga hudlesioner hos patienter som behandlats med höga doser av cysteaminbitartrat för omedelbar frisättning och andra cysteaminsalter vilka har svarat på cysteamindosreduktion. Läkare bör regelbundet kontrollera hud och skelett på patienter som får cysteamin.

Om några avvikelser i hud eller skelett uppstår, bör dosen av cysteamin sänkas eller stoppas. Behandling kan återupptas med en lägre dos under noggrann övervakning, och sedan långsamt upptitreras till den lämpliga terapeutiska dosen (se avsnitt 4.2). Om svåra hudutslag utvecklas, t.ex. erythema multiforme bullosum eller toxisk epidermal nekrolys, bör man inte administrera cysteamin igen (se avsnitt 4.8).

Gastrointestinalt

Sår och blödning i magtarmkanalen har rapporterats hos patienter som får cysteaminbitartrat för omedelbar frisättning. Läkare bör vara vaksamma på tecken på sårbildning och blödning samt informera patienter och/eller vårdare om tecknen och symtomen på allvarlig toxicitet i magtarmkanalen och vad som ska göras om sådana symtom uppkommer.

Symtom från magtarmkanalen som innefattar illamående, kräkning, anorexi och buksmärta har associerats med cysteamin.

Strikturer ileocekal och i tjocktarmen (fibrotiserande kolopati) beskrevs först hos patienter med cystisk fibros som gavs höga doser av bukspottkörtelenzymer i form av tablettor med en enterobeläggning av metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1), ett av hjälpämnena i PROCYSBI. Som en försiktighetsåtgärd bör ovanliga buksymtom eller förändringar av buksymtom bedömas av läkare för att utesluta att det rör sig om fibrotiserande kolopati.

Centrala nervsystemet (CNS)

CNS-symtom som krampanfall, letargi, somnolens, depression och encefalopati har associerats med cysteamin. Om CNS-symtom utvecklas bör patienten bedömas noga och dosen justeras efter behov.

Patienter bör inte delta i potentiellt riskfyllda aktiviteter förrän effekterna av cysteamin på den mentala prestandan är kända (se avsnitt 4.7).

Leukopeni och avvikande leverfunktion

Cysteamin har ibland associerats med reversibel leukopeni och avvikande leverfunktion. Därför bör blodkroppsräkning utföras och leverfunktionen bör kontrolleras.

Benign intrakraniell hypertension

Det har kommit rapporter om benign intrakraniell hypertension (eller pseudotumor cerebri [PTC]) och/eller papillödem i samband med behandling med cysteaminbitartrat. Dessa har gått över vid tilläggsbehandling med diuretika (rapporter efter godkännande för försäljning av cysteaminbitartrat för omedelbar frisättning). Läkare bör instruera patienter att rapportera alla följande symtom: huvudvärk, tinnitus, yrsel, illamående, diplopi, dimsyn, synnedsättning, smärta bakom ögat eller smärta vid ögonrörelser. Regelbunden ögonundersökning behövs för att identifiera detta tillstånd tidigt och behandling bör sättas in i god tid för att förhindra synnedsättning.

Viktig information om några hjälpämnen i PROCYSBI

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det kan inte uteslutas att cysteamin är en kliniskt relevant inducerare av CYP-enzymet, hämmare av P-gp och BCRP på tarmnivån och hämmare av leverupptagstransportörer (OATP1B1, OATP1B3 och OCT1).

Samtidig administrering med elektrolyt- och mineraltillskott

Cysteamin kan tillföras tillsammans med tillskott av elektrolyter (utom bikarbonat) och mineraler som är nödvändiga vid behandling av Fanconis syndrom samt med vitamin D och tyreoidhormon. Bikarbonat ska administreras minst en timme före eller en timme efter PROCYSBI för att undvika potentiell tidigare frisättning av cysteamin.

Indometacin och cysteamin har använts samtidigt hos vissa patienter. Hos njurtransplanterade patienter har anti-rejektionsmedel använts tillsammans med cysteamin.

Samtidig administrering av protonpumpshämmaren omeprazol och PROCYSBI *in vivo* visade inga effekter på exponeringen för cysteaminbitartrat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av cysteamin i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter, inklusive teratogenes (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Effekten på graviditet av obehandlad cystinos är också okänd. Därför bör cysteaminbitartrat inte användas under graviditet, speciellt inte under första trimestern, om det inte är absolut nödvändigt (se avsnitt 4.4).

Om graviditet diagnostiseras eller planeras bör behandlingen tas upp till noggrant övervägande och patienten måste informeras om cysteamins möjliga teratogena effekter.

Amning

Det är okänt om cysteamin utsöndras i bröstmjölk. Baserat på resultat från djurförsök med digivande honor och nyfödda ungar (se avsnitt 5.3) är amning dock kontraindicerad hos kvinnor som behandlas med PROCYSBI (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Effekter på fertilitet har setts i djurstudier (se avsnitt 5.3). Azoospermi har rapporterats hos manliga cystinospatienter.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cysteamin har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Cysteamin kan orsaka dåsighet. Vid inledning av behandling bör patienten inte utföra potentiellt farliga uppgifter innan den individuella effekten är känd.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

När det gäller formuleringen av cysteaminbitartrat för omedelbar frisättning kan cirka 35 % av patienterna väntas få biverkningar. Biverkningarna omfattar huvudsakligen magtarmkanalen och centrala nervsystemet. I de fall där dessa reaktioner uppträder i början av behandling med cysteamin, kan tillfälligt utsättande av behandlingen följt av gradvis återinsättande vara effektivt för att öka toleransen.

I kliniska studier med friska försökspersoner var de mest frekventa biverkningarna mycket vanliga symtom från magtarmkanalen (16 %) och uppkom främst som enstaka episoder med lindrig eller måttlig allvarlighetsgrad. Biverkningsprofilen för friska försökspersoner var likartad med biverkningsprofilen för patienter när det gällde störningar i magtarmkanalen (diarré och buksmärtor).

Lista med biverkningar i tabellform

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem enligt MedDRA	Frekvens: biverkning
Blodet och lymfsystemet	<i>Mindre vanliga:</i> Leukopeni
Immunsystemet	<i>Mindre vanliga:</i> Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	<i>Mycket vanliga:</i> Anorexi
Psykiska störningar	<i>Mindre vanliga:</i> Nervositet, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga:</i> Huvudvärk, encefalopati
	<i>Mindre vanliga:</i> Dåsighet, krampanfall
Magtarmkanalen	<i>Mycket vanliga:</i> Kräkningar, illamående, diarré
	<i>Vanliga:</i> Buksmärtor, dålig andedräkt, dyspepsi, gastroenterit
	<i>Mindre vanliga:</i> Sår i magtarmkanalen

Organsystem enligt MedDRA	Frekvens: biverkning
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanliga:</i> Onormal lukt från huden, utslag
	<i>Mindre vanliga:</i> Förändring av hårfärg, hudbristningar, ömtålig hud (molluscoid pseudotumör på armbågarna)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Mindre vanliga:</i> Ledhyperextension, bensmärta, genu valgum, osteopeni, kompressionsfraktur, skolios.
Njurar och urinvägar	<i>Mindre vanliga:</i> Nefrotiskt syndrom
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mycket vanliga:</i> Letargi, feber
	<i>Vanliga:</i> Asteni
Undersökningar	<i>Vanliga:</i> Onormala leverfunktionstester

Beskrivning av selekterade biverkningar

Erfarenhet från kliniska studier med PROCYSBI

I kliniska studier där man jämförde PROCYSBI med cysteaminbitartrat för omedelbar frisättning fick en tredjedel av patienterna mycket vanliga symtom från magtarmkanalen (illamående, kräkningar, buksmärta). Även vanliga störningar i centrala och perifera nervsystemet (huvudvärk, dåsighet och letargi) och vanliga allmänna symtom (asteni) observerades.

Erfarenhet efter godkännandet för försäljning av cysteaminbitartrat för omedelbar frisättning

Benign intrakraniell hypertension (eller pseudotumor cerebri [PTC]) med papillödem; hudlesioner, molluscoida pseudotumörer, hudbristningar, ömtålig hud; hyperextension i led, bensmärta, genu valgum, osteopeni, kompressionsfraktur och skolios har rapporterats med cysteaminbitartrat för omedelbar frisättning (se avsnitt 4.4).

Två fall av nefrotiskt syndrom har rapporterats inom 6 månader efter behandlingens start, med progressiv förbättring efter det att behandlingen avbrutits. Histologin visade i det ena fallet membranös glomerulonefrit i njurtransplantatet och i det andra fallet hypersensibilitetsmedierad interstitiell nefrit.

Ett fåtal fall av Ehlers-Danlos-liknande syndrom på armbågarna har rapporterats hos barn som fått kronisk behandling med höga doser av olika cysteaminberedningar (cysteaminklorhydrat eller cysteamin eller cysteaminbitartrat), i de flesta fall över den maximala dosen 1,95 g/m²/dag. I vissa fall associerades dessa hudlesioner med hudbristningar och skelettläsioner som sågs först under en röntgenundersökning. Skelettsjukdomar som rapporterats var genu valgum, bensmärta och hyperextensiva leder, osteopeni, kompressionsfrakturer och skolios. I det fåtal fall där man utfört histopatologisk undersökning av huden gav resultaten en antydning till angioendoteliomatos. En patient dog till följd av akut cerebral ischemi med tydlig vaskulopati. Hos vissa patienter gick hudlesionerna på armbågarna tillbaka efter att dosen av cysteamin för omedelbar frisättning hade minskats (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

En överdos av cysteamin kan orsaka tilltagande letargi.

Skulle överdosering inträffa, bör respiration och cirkulation understödjas på lämpligt sätt. Ingen specifik antidot är känd. Det är inte känt om cysteamin avlägsnas via hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AA04.

Cysteamin är den enklaste stabila aminosyran och en nedbrytningsprodukt av aminosyran cystein. Cysteamin deltar inne i lysosomer i en tiol-disulfid-utbytesreaktion där cystin omvandlas till cystein och cystein-cysteaminblandad disulfid, vilka båda kan passera ut ur lysosomen hos patienter med cystinos.

Friska individer och heterozygoter för cystinos har cystinnivåer i de vita blodcellerna på <0,2 respektive vanligen under 1 nmol hemicystin/mg protein vid mätning med blandad leukocytanalys. Individer med cystinos har förhöjda WBC-cystinnivåer över 2 nmol hemicystin/mg protein.

WBC-cystin kontrolleras hos dessa patienter för fastställandet av adekvat dosering. Nivåerna mäts 30 minuter efter dosering vid behandling med PROCYSBI.

I en pivotal, fas 3, randomiserad, crossover PK- och PD-studie (som även var den första randomiserade studien med cysteaminbitartrat för omedelbar frisättning) visade att patienter som fick PROCYSBI var 12:e timme bevarade en jämförbar minskning av WBC-cystinnivåerna vid steady-state jämfört med patienter som fick cysteaminbitartrat för omedelbar frisättning var 6:e timme. Fyrtiotre (43) patienter randomiserades; tjugosju (27) barn (ålder 6 till 12 år), femton (15) ungdomar (ålder 12 till 21 år) och en (1) vuxen med cystinos och med nativ njurfunktion baserat på en beräknad glomerulär filtrationshastighet (GFR) (korrigerad för kroppsyta) på >30 ml/minut/1,73 m² randomiserades. Av dessa fyrtiotre (43) patienter föll två (2) syskon bort i slutet av den första crossover-perioden, på grund av en tidigare planerad operation för en (1) av dem; fyrtioen (41) patienter slutförde protokollet. Två (2) patienter uteslöts från per-protocol-analysen eftersom deras WBC-cystinnivå steg över 2 nmol hemicystin/mg protein under behandlingsperioden med cysteamin för omedelbar frisättning. Trettionio (39) patienter ingick i den sista primära per protocol-effektanalysen.

Per-protocol (PP)-population (N=39)		
	Cysteaminbitartrat för omedelbar frisättning	PROCYSBI
WBC-cystinnivå (LS Mean [minstakvadratmedelvärde] ± SE [medelfel]) i nmol hemicystin/mg protein*	0,44 ± 0,05	0,51 ± 0,05
Behandlingseffekt (LS Mean ± SE; 95,8 % CI [konfidensintervall]; p-värde)	0,08 ± 0,03; 0,01 till 0,15; <0,0001	
Alla bedömningsbara patienter (ITT) Population (N=41)		
	Cysteaminbitartrat för omedelbar frisättning	PROCYSBI
WBC-cystinnivå (LS Mean ± SE) i nmol hemicystin/mg protein*	0,74 ± 0,14	0,53 ± 0,14
Behandlingseffekt (LS Mean ± SE; 95,8 % CI; p-värde)	-0,21 ± 0,14; -0,48 till 0,06; <0,001	

*Vid mätning med blandad leukocytanalys

Fyrtio av fyrtioen (40/41) patienter som slutförde den pivotala fas 3-studien skrevs in i en prospektiv studie med PROCYSBI som var öppen så länge PROCYSBI inte kunde förskrivas av deras behandlande läkare. I denna studie höll sig WBC-cystinnivån vid mätning med blandad

leukocytanalys i genomsnitt under optimal kontroll vid <1 nmol hemicystin/mg protein. Den beräknade glomerulära filtrationshastigheten (eGFR) förändrades inte för studiepopulationen över tid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den relativa biotillgängligheten är cirka 125 % jämfört med cysteamin för omedelbar frisättning.

Födointag reducerar absorptionen av PROCYSBI vid 30 minuter före dos (cirka 35 % minskad exponering) och vid 30 minuter efter dos (cirka 16 % eller 45 % minskad exponering för intakta respektive öppnade kapslar). Födointag två timmar efter administrering påverkade inte absorptionen av PROCYSBI.

Distribution

Plasmaproteinbindningen *in vitro* av cysteamin, främst till albumin, är cirka 54 % och den är inte beroende av läkemedelskoncentrationen i plasma över det terapeutiska området.

Metabolism

Elimineringen av oförändrat cysteamin i urinen varierade mellan 0,3 % och 1,7 % av den totala dagliga dosen hos fyra patienter. Största delen av cysteaminet utsöndras som sulfat.

In vitro-data tyder på att cysteaminbitartrat sannolikt metaboliseras av multipla CYP-enzym, inklusive CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP2E1. CYP2A6 och CYP3A4 var inte involverade i metabolismen av cysteaminbitartrat under försöksförhållandena.

Eliminering

Den terminala halveringstiden för cysteaminbitartrat är cirka 4 timmar.

Cysteaminbitartrat hämmar inte CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 *in vitro*.

In vitro: Cysteaminbitartrat är ett substrat av P-gp och OCT2, men inte ett substrat av BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 eller OCT1. Cysteaminbitartrat hämmar inte OAT1, OAT3 eller OCT2.

Särskilda populationer

Farmakokinetiken för cysteaminbitartrat har inte studerats i särskilda populationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I publicerade gentoxicitetsstudier med cysteamin har kromosomförändringar i odlade eukaryota cellinjer rapporterats. Specifika studier med cysteamin visade inte någon mutagen effekt i Ames test eller någon klastogen effekt i mikronukleustest på musvävnad. En bakteriell omvänd mutationsanalysstudie ("Ames test") utfördes med samma cysteaminbitartrat som används till PROCYSBI och cysteaminbitartrat visade inte några mutagena effekter i detta test.

Reproduktionsstudier visade embryofetotoxiska effekter (resorption och post-implantationsförluster) hos råttor vid en dos på 100 mg/kg/dag och hos kaniner som fick en dos cysteamin på 50 mg/kg/dag. Teratogena effekter har beskrivits hos råttor som fick en dos cysteamin på 100 mg/kg/dag under organogenesen.

Detta motsvarar 0,6 g/m²/dag hos råttor vilket är något mindre än den rekommenderade kliniska underhållsdosen av cysteamin, dvs. 1,3 g/m²/dag. En nedsatt fertilitet hos råttor vid en dos på 375 mg/kg/dag har observerats liksom en fördröjd viktökning. Vid denna dos minskades också viktökning och överlevnad hos avkomman under laktationen. Höga doser cysteamin försämrar lakterande moderdjurs förmåga att ge näring åt sina ungar. Enstaka doser av läkemedlet inhiberar prolaktinsekretionen hos djur.

Administration av cysteamin till nyfödda råttor inducerade katarakter.

Höga doser av cysteamin, både orala och parenterala, ger duodenalsår hos råttor och mus men inte hos apa. Försök med tillförsel av läkemedlet medför tömning av somatostatindepåerna hos flera djurslag. Konsekvenserna av detta för klinisk användning av läkemedlet är okända.

Inga studier av karcinogenicitet har utförts med cysteaminbitartrat i hårda enterokapslar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

mikrokristallin cellulosa
metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1)
hypromellos
talk
trietylцитrat
natriumlaurylsulfat

Kapselhölje

gelatin
titandioxid (E171)
indigokarmin (E132)

Tryckfärg

shellack
povidon K-17
titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader.
Hållbarhet i öppnad förpackning: 30 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.
Öppnad förpackning förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PROCYSBI 25 mg kapsel, hård

50 ml vit HDPE-flaska med 60 kapslar med en 2-i-1 behållare med torkmedel och en behållare med syrgasabsorbent, och med en barnsäker förslutning av polypropylen.

Varje flaska innehåller två plastbehållare som används för extra skydd mot fukt och luft.

Låt de två behållarna ligga kvar i flaskan under hela användningstiden. Behållarna kan kasseras tillsammans med flaskan efter användning.

PROCYSBI 75 mg kapsel, hård

400 ml vit HDPE-flaska med 250 kapslar med en 2-i-1 behållare med torkmedel och två behållare med syrgasabsorbent, och med en barnsäker förslutning av polypropylen.

Varje flaska innehåller tre plastbehållare som används för extra skydd mot fukt och luft.

Låt de tre behållarna ligga kvar i flaskan under hela användningstiden. Behållarna kan kasseras tillsammans med flaskan efter användning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PROCYSBI 25 mg kapsel, hård

EU/1/13/861/001

PROCYSBI 75 mg kapsel, hård

EU/1/13/861/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 6.09.2013

Datum för den senaste förnyelsen: 26.07.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

Almac Pharma Services Ltd.
20 Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Storbritannien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska före lanseringen tillhandahålla ett utbildningspaket till alla läkare som väntas förskriva PROCYSBI.

Utbildningspaketet syftar till att stärka medvetenheten om viktiga identifierade och potentiella risker liksom lämpligt patientval, behovet av dositering och patientkontroller.

Utbildningspaketet för läkare ska innehålla säkerhetschecklistan, produktresumén och bipacksedeln.

Följande ska betonas i säkerhetschecklistan:

- Risken för teratogenicitet och relevanta råd för riskminimering:
 - Fertila kvinnor ska informeras om risken för teratogenicitet.
 - Fertila kvinnor måste ha genomgått ett bekräftat negativt graviditetstest innan behandlingen inleds.
 - Fertila kvinnor ska informeras om att de måste använda en adekvat preventivmetod under hela behandlingen.
 - Fertila kvinnor ska informeras om att de måste meddela den behandlande läkaren om de blir gravida under pågående behandling.

- Risken för fibrotiserande kolopati och relevanta råd för riskminimering:
 - Patienter ska informeras om den potentiella risken för fibrotiserande kolopati.
 - Patienter ska informeras om tecknen och symtomen på fibrotiserande kolopati och att de måste meddela den behandlande läkaren om de får sådana symtom.
- Vägledning om lämpligt patientval och lämplig dositering.
- Behovet av övervakning av cystinnivåerna i vita blodceller, fullständig blodkroppsräkning och leverfunktion.
- Behovet av att kontrollera huden regelbundet samt att vid behov överväga röntgenundersökningar av benvävnaden.
- Behovet av att informera patienter om följande:
 - Administreringsättet och tidpunkter för läkemedelsintag.
 - Behovet av att kontakta den behandlande läkaren om en patient får följande symtom:
 - ✓ Problem med eller förändringar i huden.
 - ✓ Förändring av sina normala tarmtömningsvanor.
 - ✓ Letargi, somnolens, depression, anfall.
 - ✓ Vid misstanke om graviditet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste komma överens med den nationella behöriga myndigheten om utbildningsmaterialets innehåll och format, tillsammans med en kommunikationsplan, före distributionen av utbildningspaketet.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

PROCYSBI 25 mg enterokapslar, hårda
cysteamin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En kapsel innehåller 25 mg cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Enterokapsel, hård

60 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Kassera 30 dagar efter att folieförseglingen har öppnats.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Öppnad förpackning förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/861/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

PROCYSBI 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

PROCYSBI 75 mg enterokapslar, hårda
cysteamin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En kapsel innehåller 75 mg cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Enterokapsel, hård

250 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Kassera 30 dagar efter att folieförseglingen har öppnats.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Öppnad förpackning förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/861/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

PROCYSBI 75 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**FLASKA****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

PROCYSBI 25 mg enterokapslar, hårda
cysteamin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En kapsel innehåller 25 mg cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Enterokapsel, hård

60 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Kassera 30 dagar efter att folieförseglingen har öppnats.
Öppnas den:
Kasseras den:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Öppnad förpackning förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/861/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

FLASKA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

PROCYSBI 75 mg enterokapslar, hårda
cysteamin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En kapsel innehåller 75 mg cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Enterokapsel, hård

250 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Kassera 30 dagar efter att folieförseglingen har öppnats.

Öppnas den:

Kasseras den:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Öppnad förpackning förvaras vid högst 25 °C.

Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/861/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

PROCYSBI 25 mg enterokapslar, hårda

PROCYSBI 75 mg enterokapslar, hårda

cysteamin (merkaptaminbitartrat)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad PROCYSBI är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar PROCYSBI
3. Hur du tar PROCYSBI
4. Eventuella biverkningar
5. Hur PROCYSBI ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad PROCYSBI är och vad det används för

PROCYSBI innehåller den aktiva substansen cysteamin (även kallat merkaptamin) och tas för att behandla nefropatisk cystinos hos barn och vuxna. Cystinos är en sjukdom som påverkar kroppens funktion och medför en onormal ansamling av aminosyran cystin i olika organ i kroppen, t.ex. njurar, ögon, muskler, bukspottkörtel och hjärna. Cystinansamling orsakar njurskador och en överdriven utsöndring av glukos, proteiner och elektrolyter. Olika organ påverkas vid olika åldrar.

PROCYSBI är ett läkemedel som reagerar med cystin och sänker cystinhalten i cellerna. Behandling med cysteamin bör sättas in omedelbart efter det att diagnosen cystinos är bekräftad för att uppnå maximal effekt.

2. Vad du behöver veta innan du tar PROCYSBI

Ta inte PROCYSBI:

- om du är allergisk mot cysteamin (även kallat merkaptin) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du är allergisk mot penicillamin,
- om du ammar.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar PROCYSBI.

- Eftersom cysteamin som man tar via munnen inte förhindrar att det ansamlas cystinkristaller i ögat, ska du fortsätta att ta cysteaminögonddroppar enligt läkarens anvisningar.
- Hela cysteaminkapslar ska inte ges till barn under 6 år på grund av kvävningensrisken (se avsnitt 3 "Hur du tar PROCYSBI" under "Administreringssätt").
- Patienter som behandlas med höga doser cysteamin kan få allvarliga hudskador. Läkaren kommer att kontrollera din hud och ditt skelett regelbundet och minska eller stoppa behandlingen om det behövs (se avsnitt 4).

- Det kan uppstå sår eller blödning i magsäcken och tarmarna hos patienter som får cysteamin (se avsnitt 4).
- Andra symtom från mage och tarmar, däribland illamående, kräkningar, nedsatt aptit och magont kan uppstå när man tar cysteamin. Läkaren kan avbryta behandlingen och ändra dosen om dessa symtom uppstår.
- Tala med läkaren om du har ovanliga magsymtom eller om magsymtomen förändras.
- Symtom som krampanfall, trötthet, sömnlighet, depression och störningar i hjärnan (encefalopati) kan uppstå när man tar cysteamin. Om du får sådana symtom ska du tala om det för läkaren som då justerar dosen.
- Det kan förekomma en onormal leverfunktion eller ett lägre antal vita blodceller (leukopeni) när man tar cysteamin. Läkaren kommer att kontrollera ditt blodcellsantal och din leverfunktion regelbundet.
- Läkaren kommer att kontrollera dig för godartad intrakraniell hypertension (högt tryck inne i skallen) (kallas även pseudotumor cerebri (PTC)) och/eller svullnad av synnerven (papillödem) i samband med cysteaminbehandling. Du får genomgå regelbundna ögonundersökningar så att man kan upptäcka detta tillstånd eftersom tidig behandling kan förhindra synnedsetning.

Andra läkemedel och PROCYSBI

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Om läkaren ordinerar bikarbonat ska du inte ta det samtidigt som PROCYSBI. Ta bikarbonat minst en timme före eller minst en timme efter läkemedlet.

PROCYSBI med mat och dryck

Försök att undvika måltider som innehåller mycket fett eller proteiner samt mat och dryck som skulle kunna minska surheten i magsäcken minst 1 timme före och 1 timme efter att du tar PROCYSBI, t.ex. mjölk eller yoghurt. Om detta inte är möjligt kan du äta en liten mängd (cirka 100 g) mat (helst kolhydrater, t.ex. bröd, pasta eller frukt) under timmen före och efter PROCYSBI-dosen.

Ta kapseln tillsammans med en syrlig dryck (t.ex. apelsinjuice eller annan syrlig juice) eller vatten.

För information om barn och patienter med sväljningssvårigheter, se avsnitt 3 ”Hur du tar PROCYSBI” under ”Administreringsätt”.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Du ska inte använda detta läkemedel om du är gravid, särskilt inte under graviditetens första tre månader. Om du är kvinna och planerar att bli gravid eller blir gravid ska du omedelbart tala om det för din läkare. Eventuellt stoppas behandlingen med läkemedlet eftersom fortsatt behandling kan vara skadlig för det ofödda barnet.

Läkemedlet ska inte användas under amning (se avsnitt 2 under ”Ta inte PROCYSBI”).

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel kan orsaka viss dåsighet. När du börjar med behandlingen bör du vänta med att köra bil, använda maskiner och delta i andra farliga aktiviteter tills du vet hur läkemedlet påverkar dig.

PROCYSBI innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar PROCYSBI

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos för dig eller ditt barn beror på din eller ditt barns ålder och kroppsvikt. Målet för underhållsdosen är 1,3 g/m²/dag.

Doseringsschema

Ta detta läkemedel två gånger per dag, var 12:e timme. För att få största möjliga nytta av läkemedlet bör du försöka undvika måltider och mejeriprodukter i minst 1 timme före och 1 timme efter en PROCYSBI-dos. Om detta inte är möjligt kan du äta en liten mängd (cirka 100 gram) mat (helst kolhydrater, t.ex. bröd, pasta eller frukt) under timmen före och efter PROCYSBI-dosen.

Det är viktigt att du alltid tar PROCYSBI på samma sätt.

Öka eller minska inte dosen av läkemedlet utan din läkares medgivande.

Den vanliga totala dosen ska inte överstiga 1,95 g/m²/dag.

Behandlingens längd

Behandling med PROCYSBI ska fortsätta livet ut, enligt läkares anvisningar.

Administreringsätt

Du ska endast ta detta läkemedel via munnen.

För att detta läkemedel ska ge rätt effekt, var noga med följande:

- Svälj kapseln hel tillsammans med en syrlig dryck (t.ex. apelsinjuice eller annan syrlig juice) eller vatten. Kapslarna eller kapselinnehållet får inte krossas eller tuggas. Ge inte hårda enterokapslar till barn som är under 6 år, då de kan ha svårigheter att svälja dem och kan kvävas. För patienter som inte kan svälja den hela kapseln kan man öppna den hårda enterokapseln och strö ut innehållet över mat (t.ex. äppelmos eller sylt) eller blanda det i en syrlig dryck (t.ex. apelsinjuice eller annan syrlig juice) eller vatten. Be barnets läkare om fullständiga anvisningar.
- Din behandling kan förutom cysteamin bestå av ett eller flera kosttillskott för att ersätta viktiga elektrolyter (salter) som förloras i urinen. Det är viktigt att du tar dessa tillskott exakt enligt instruktionerna. Om du missar flera doser av tillskotten eller om du blir svag eller slö ska du kontakta din läkare för att få anvisningar.
- Det är nödvändigt med regelbundna blodtester för att mäta mängden cystin i de vita blodcellerna och/eller koncentrationen av cysteamin i blodet för att underlätta korrekt dosering av PROCYSBI. Du eller din läkare anordnar så att dessa blodtester utförs. Dessa tester måste göras 12,5 timmar efter kvälldosen dagen före, alltså 30 minuter efter det att du tar nästa morgondos. Det är också nödvändigt med regelbundna blod- och urintester för att mäta nivåerna av viktiga elektrolyter i kroppen, så att din läkare kan ställa in doserna av dessa tillskott på rätt sätt.

Om du har tagit för stor mängd av PROCYSBI

Kontakta din läkare eller sjukhusets akutmottagning omedelbart om du har tagit för stor mängd av PROCYSBI. Du kan bli dåsig.

Om du har glömt att ta PROCYSBI

Om du missar en dos av läkemedlet ska du ta den så snart som möjligt. Om det är mindre än 4 timmar kvar till nästa dos så kan du hoppa över den missade dosen och återgå till vanliga medicintider.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala genast om för din läkare eller sjuksköterska om du får någon av nedanstående biverkningar – du kan behöva akut medicinsk behandling:

- Svår allergisk reaktion (mindre vanligt): Sök akut läkarhjälp om du har något av dessa tecken på en allergisk reaktion: nässelfeber; svårt att andas; svullnad i ansikte, läppar, tunga eller svalg.

Om du får någon av dessa biverkningar ska du omedelbart kontakta läkare. Eftersom vissa av dessa biverkningar är allvarliga bör du be din läkare att förklara eventuella varningssignaler.

Vanliga biverkningar (kan uppkomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Hudutslag: Tala genast om för läkaren om du får hudutslag. PROCYSBI kan behöva stoppas tillfälligt tills hudutslagen försvinner. Om hudutslagen är svåra kan läkaren avsluta cysteaminbehandlingen.
- Onormal leverfunktion vid blodtester. Din läkare kontrollerar dig för detta.

Mindre vanliga biverkningar (kan uppkomma hos upp till 1 av 100 personer):

- Hudskador, skelettskador och ledproblem: Behandling med höga doser cysteamin kan göra att det uppstår skador i huden. Dessa innefattar striae (ser ut som bristningar), skelettskador (t.ex. frakturer), skelettdeformiteter och ledproblem. Undersök din hud medan du tar detta läkemedel. Rapportera eventuella förändringar till din läkare. Din läkare kontrollerar dig för dessa problem.
- Lågt antal vita blodceller. Din läkare kontrollerar dig för detta.
- Symtom från centrala nervsystemet: Vissa patienter som tar cysteamin har fått krampanfall, depression och blivit mycket dåsiga (överdriven sömnhet). Tala om för din läkare om du får dessa symtom.
- Problem med magtarmkanalen (gastrointestinalt): Patienter som tar cysteamin har fått sår och blödningar. Tala genast om för din läkare om du får ont i magen, illamående, kräkningar, nedsatt aptit eller om du kräks blod.
- Benign intrakraniell hypertension (godartat högt tryck i skallen), även kallat pseudotumor cerebri, har rapporterats vid användning av cysteamin. Detta är ett tillstånd där det uppstår ett högt tryck i vätskan som omger hjärnan. Tala genast om för din läkare om du får något av följande symtom medan du tar PROCYSBI: huvudvärk, surrande eller ”brusande” ljud i öronen, yrsel, illamående, dubbelseende, dimsyn, nedsatt syn, smärta bakom ögonen eller smärta vid ögonrörelser. Din läkare övervakar dig med ögonundersökningar för att upptäcka och behandla detta problem i god tid. Detta minskar risken för synnedsettnings.

Övriga biverkningar som listas nedan är angivna med en beräkning av hur ofta de kan uppkomma med PROCYSBI.

Mycket vanliga biverkningar (kan uppkomma hos fler än 1 av 10 personer):

- diarré
- feber
- sömnkänsla

Vanliga biverkningar:

- obehaglig andedräkt och kroppslukt
- halsbränna
- trötthet

Mindre vanliga biverkningar:

- bensmärta
- skolios (krökning av ryggraden)
- benskörhet
- missfärgat hår

- krampanfall
- nervositet
- hallucination
- effekt på njurarna som visar sig som svullna armar och ben och viktökning

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur PROCYSBI ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flasketiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Ta inte detta läkemedel om folieförseglingen har varit bruten i mer än 30 dagar. Kassera den öppna flaskan och använd en ny flaska.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas. Öppnad förpackning förvaras vid högst 25 °C. Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är cysteamin (som merkaptaminbitartrat). Varje hård enterokapsel innehåller 25 mg eller 75 mg cysteamin.
- Övriga innehållsämnen är:
 - o I kapslarna: mikrokristallin cellulosa, metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1), hypromellos, talk, trietylцитrat, natriumlaurylsulfat.
 - o I kapselskalet: gelatin, titandioxid (E171), indigokarmin (E132).
 - o I tryckbläcket: shellack, povidon (K-17), titandioxid (E171).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- PROCYSBI 25 mg är utformat som blå enterokapslar, hårda. Den ljusblå hättan är märkt ”PRO” med vitt bläck och den ljusblå kapselkroppen är tryckt med ”25 mg” i vitt bläck. En vit plastflaska innehåller 60 kapslar. Locket är barnsäkert och har en folieförsegling. Varje flaska innehåller två plastbehållare som används för extra skydd mot fukt och luft.
- PROCYSBI 75 mg är utformat som blå enterokapslar, hårda. Den mörkblå hättan är märkt ”PRO” med vitt bläck och den ljusblå kapselkroppen är tryckt med ”75 mg” i vitt bläck. En vit plastflaska innehåller 250 kapslar. Locket är barnsäkert och har en folieförsegling. Varje flaska innehåller tre plastbehållare som används för extra skydd mot fukt och luft.
- Låt behållarna ligga kvar i flaskan under hela användningstiden. Behållarna kan kasseras tillsammans med flaskan efter användning.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Almac Pharma Services Ltd.
20 Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Storbritannien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

Chiesi Farmaceutici 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

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

Denna bipacksedel ändrades senast.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.