

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PROCYSBI 25 mg harde maagsapresistente capsules

PROCYSBI 75 mg harde maagsapresistente capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

PROCYSBI 25 mg harde maagsapresistente capsule

Elke harde maagsapresistente capsule bevat 25 mg cysteamine (als mercaptaminebitartraat).

PROCYSBI 75 mg harde maagsapresistente capsule

Elke harde maagsapresistente capsule bevat 75 mg cysteamine (als mercaptaminebitartraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde maagsapresistente capsule.

PROCYSBI 25 mg harde maagsapresistente capsule

Lichtblauwe harde capsules, grootte 3 (15,9 x 5,8 mm), waarop met witte inkt “25 mg” is gedrukt, en een lichtblauwe dop waarop met witte inkt het logo van “PRO” is gedrukt.

PROCYSBI 75 mg harde maagsapresistente capsule

Lichtblauwe harde capsules, grootte 0 (21,7 x 7,6 mm), waarop met witte inkt “75 mg” is gedrukt, en een donkerblauwe dop waarop met witte inkt het logo van “PRO” is gedrukt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

PROCYSBI is geïndiceerd voor de behandeling van bewezen nefropathische cystinose. Cysteamine vermindert de opstapeling van cystine in sommige cellen (bijv. leukocyten, spier- en levercellen) bij patiënten met nefropathische cystinose en vertraagt, wanneer vroegtijdig met de behandeling wordt begonnen, de ontwikkeling van nierinsufficiëntie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met PROCYSBI moet worden begonnen onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van cystinose.

Om een maximale werking te bereiken, moet de behandeling met cysteamine onmiddellijk worden begonnen na de bevestiging van de diagnose (d.w.z. verhoogde leukocytaire cystinespiegel).

Dosering

De leukocytaire cystineconcentratie kan bijvoorbeeld worden gemeten met een aantal verschillende technieken, zoals telling van specifieke subsets van leukocyten (bijv. een granulocytentest) of de gemengde leukocytentest, waarbij elke test verschillende doelwaarden heeft. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen de testspecifieke therapeutische doelen die door de individuele testlaboratoria zijn verstrekt, te raadplegen wanneer zij beslissingen nemen over de diagnose en de

dosering van PROCYSBI voor patiënten met cystinose. Het doel van de behandeling is bijvoorbeeld de leukocytaire cystinespiegel dertig minuten na inname van een dosis lager te houden dan 1 nmol hemicystine/mg eiwit (wanneer dit wordt gemeten met de gemengde leukocytentest). Voor patiënten die een stabiele dosis PROCYSBI gebruiken en die geen gemakkelijke toegang hebben tot goede voorzieningen om hun leukocytaire cystine te meten, moet het doel van de behandeling zijn de plasmacysteamineconcentratie dertig minuten na inname van een dosis hoger te houden dan 0,1 mg/l. Tijdstip van meting: PROCYSBI moet om de 12 uur worden toegediend. De leukocytaire cystine- en/of plasmacysteaminespiegels moeten 12,5 uur na inname van de avonddosis van de dag ervoor en dus dertig minuten na inname van de volgende ochtenddosis worden bepaald.

Overstap van patiënten die harde capsules cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte gebruiken

Patiënten met cystinose die cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte gebruiken, kunnen overstappen op een totale dagelijkse dosis PROCYSBI die gelijk is aan hun eerdere totale dagelijkse dosis cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte. De totale dagelijkse dosis moet door twee worden gedeeld en om de 12 uur worden toegediend. De maximaal aanbevolen dosis cysteamine is 1,95 g/m²/dag. Het gebruik van hogere doses dan 1,95 g/m²/dag wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten die overstappen van cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte op PROCYSBI, moet binnen twee weken hun leukocytaire cystinespiegel worden gemeten, en deze moet daarna elke drie maanden opnieuw worden gemeten om de bovengenoemde optimale dosis vast te stellen.

Nieuw gediagnosticeerde volwassen patiënten

Bij nieuw gediagnosticeerde volwassen patiënten dient te worden begonnen met 1/6 tot 1/4 van de beoogde onderhoudsdosis PROCYSBI. De beoogde onderhoudsdosis is 1,3 g/m²/dag, verdeeld over twee doses die om de twaalf uur worden toegediend (zie tabel 1 hieronder). Indien het geneesmiddel goed wordt verdragen en de leukocytaire cystinespiegel boven 1 nmol hemicystine/mg eiwit blijft (wanneer dit wordt gemeten met de gemengde leukocytentest), moet de dosis worden opgevoerd. De maximaal aanbevolen dosis cysteamine is 1,95 g/m²/dag. Het gebruik van hogere doses dan 1,95 g/m²/dag wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

De doelwaarden die in de SPC worden verstrekt, zijn waarden verkregen bij gebruik van de gemengde leukocytentest. Het is belangrijk om te weten dat therapeutische doelen voor cystinedepletie testspecifiek zijn en dat voor verschillende testen specifieke behandelingsdoelen gelden. Daarom moeten beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg de testspecifieke therapeutische doelen die door de individuele testlaboratoria zijn verstrekt, raadplegen.

Nieuw gediagnosticeerde pediatrische patiënten

De beoogde onderhoudsdosis van 1,3 g/m²/dag kan worden benaderd volgens onderstaande tabel, die rekening houdt met zowel oppervlakte als gewicht.

Tabel 1: Aanbevolen dosis

Gewicht in kilo's	Aanbevolen dosis in mg Om de 12 uur*
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

*Er kan een hogere dosis nodig zijn om de beoogde leukocytaire cystineconcentratie te bereiken.

Het gebruik van hogere doses dan 1,95 g/m²/dag wordt niet aanbevolen.

Gemiste doses

Indien een dosis is gemist, moet deze zo snel mogelijk worden ingenomen. Als dit echter binnen vier uur voor de volgende dosis is, moet de gemiste dosis worden overgeslagen en het gewone doseringsschema weer worden aangehouden. De dosis mag niet worden verdubbeld.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met een slechte tolerantie

Patiënten met een slechte tolerantie hebben toch nog aanzienlijk voordeel als de cystineniveaus in witte bloedcellen lager zijn dan 2 nmol hemicystine/mg eiwit (wanneer dit wordt gemeten met de gemengde leukocytestest). De cysteaminedosis kan worden verhoogd tot maximaal 1,95 g/m²/dag om dit niveau te bereiken. De dosis van 1,95 g/m²/dag cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte is in verband gebracht met een verhoogd terugtrekkingspercentage uit de behandeling als gevolg van intolerantie en een verhoogde incidentie van bijwerkingen. Als cysteamine in eerste instantie slecht wordt getolereerd door maag-darmklachten of voorbijgaande huiduitslag, moet de behandeling tijdelijk worden gestaakt, daarna opnieuw worden gestart bij een lagere dosis en geleidelijk worden opgevoerd tot de passende dosis (zie rubriek 4.4).

Dialysepatiënten of patiënten die een transplantatie hebben ondergaan

De ervaring toont aan dat sommige vormen van cysteamine soms minder goed getolereerd worden door dialysepatiënten (d.w.z. dat het leidt tot meer bijwerkingen). Er wordt voor deze patiënten een nauwkeuriger controle van de leukocytaire cystineconcentraties aangeraden.

Patiënten met nierfunctiestoornis

Een aanpassing van de dosis is normaal niet nodig, maar de leukocytaire cystineconcentraties moeten worden gecontroleerd.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Een aanpassing van de dosis is normaal niet nodig, maar de leukocytaire cystineconcentraties moeten worden gecontroleerd.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Dit geneesmiddel kan worden toegediend door de intacte capsules door te slikken alsook door de inhoud van de capsule (korrels met maagsapresistente coating) over voedsel te strooien of toediening via een maagsonde.

Stamp de capsules of de inhoud van de capsules niet fijn en kauw er niet op.

Toediening samen met voedsel

Cysteaminebitartraat kan worden toegediend met een zuur vruchtensap of water.

Cysteaminebitartraat mag niet worden toegediend met vetrijk of eiwitrijk voedsel of met bevroren voedsel zoals ijs. Patiënten moeten consequent proberen om maaltijden en zuivelproducten gedurende ten minste één uur vóór en één uur na inname van een dosis PROCYSBI te vermijden. Als het niet mogelijk is om in deze uren te vasten, mag in het uur voorafgaand aan of volgend op de toediening van PROCYSBI slechts een kleine hoeveelheid (~100 gram) voedsel (bij voorkeur koolhydraten) worden gegeten. Het is belangrijk om PROCYSBI op een consequente en reproduceerbare manier in de tijd te doseren ten aanzien van voedselinname (zie rubriek 5.2).

In pediatrische patiënten die risico op verslikken lopen, in de leeftijd van ongeveer zes jaar en jonger, dienen de harde capsules te worden geopend en de inhoud ervan over voedsel of in een vloeistof te worden gestrooid zoals beschreven in rubriek 6.6.

Voor instructies over het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een vorm van cysteamine (mercaptamine) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor penicillamine.
- Borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van hogere doses dan 1,95 g/m²/dag wordt afgeraden (zie rubriek 4.2).

Er is niet aangetoond dat de orale toediening van cysteamine de afzetting van cystinekristallen in het oog voorkomt. Als in dit verband cysteamine-oogdruppels worden gegeven, moet het gebruik hiervan dan ook worden voortgezet.

Indien een zwangerschap werd vastgesteld of gepland is, dient de behandeling zorgvuldig heroverwogen te worden en dient de patiënt geïnformeerd te worden over het potentiële teratogene risico van cysteamine (zie rubriek 4.6).

Intacte PROCYSBI-capsules mogen niet worden gegeven aan kinderen jonger dan ongeveer zes jaar, vanwege het risico op verslikken (zie rubriek 4.2).

Huid

Er zijn meldingen van ernstige huidlaesies in patiënten die werden behandeld met hoge doses cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte of andere cysteaminezouten die reageerden op verlaging van de cysteaminedosis. Artsen dienen de huid en botten van patiënten die cysteamine ontvangen, regelmatig te controleren.

Wanneer huid- of botafwijkingen optreden, dient de dosis cysteamine te worden verlaagd of het gebruik ervan te worden stopgezet. De behandeling mag opnieuw worden gestart bij een lagere dosis en onder nauw toezicht, waarna de dosis geleidelijk mag worden getitreerd tot de passende therapeutische dosis (zie rubriek 4.2). Als ernstige huiduitslag zoals erythema multiforme bullosa of toxische epidermale necrolyse optreedt, mag cysteamine niet opnieuw worden toegediend (zie rubriek 4.8).

Maag-darmstelsel

Bij patiënten die cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte ontvingen, zijn maag- en darmzweren en -bloedingen gemeld. Artsen dienen alert te blijven op tekenen van ulceratie en bloeding en dienen patiënten en/of voogden te informeren over de tekenen en symptomen van ernstige gastro-intestinale toxiciteit en over de stappen die moeten worden genomen als deze tekenen en symptomen zich voordoen.

Maag-darmstelselaandoeningen waaronder misselijkheid, braken, anorexia en buikpijn zijn in verband gebracht met cysteamine.

Stricturen van het ileocaecum en de dikke darm (fibroserende colonopathie) werden voor het eerst beschreven in patiënten met cystische fibrose die hoge doses pancreasenzymen kregen in de vorm van tabletten met een maagsapresistente coating van een copolymeer van methacrylzuur en ethylacrylaat (1:1), een van de hulpstoffen in PROCYSBI. Uit voorzorg dienen ongebruikelijke buikklachten of veranderingen in buikklachten medisch te worden beoordeeld om de mogelijkheid van fibroserende colonopathie uit te sluiten.

Centraal zenuwstelsel (CZS)

CZS-symptomen zoals aanvallen, lethargie, slaperigheid, depressie en encefalopathie zijn in verband gebracht met cysteamine. Als CZS-symptomen optreden, moet de patiënt zorgvuldig worden beoordeeld en moet de dosis, indien nodig, worden aangepast. Patiënten mogen geen riskante activiteiten ondernemen zolang de effecten van cysteamine op de geestelijke prestaties niet bekend zijn (zie rubriek 4.7).

Leukopenie en abnormale leverfunctie

Cysteamine is enkele keren in verband gebracht met reversibele leukopenie en abnormale leverfunctie. Het bloedbeeld en de leverfunctie moeten derhalve worden gecontroleerd.

Benigne intracraniale hypertensie

Er zijn gevallen van benigne intracraniale hypertensie (of pseudotumor cerebri (PTC)) en/of papiloedeem gerapporteerd die werden geassocieerd met behandeling met cysteaminebitartraat en werden opgelost met een aanvullende diuretische behandeling (ervaring met cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte na het in de handel brengen). Artsen dienen patiënten op te dragen de volgende symptomen te melden: hoofdpijn, tinnitus, duizeligheid, misselijkheid, diplopie, wazig zien, verlies van het gezichtsvermogen, pijn achter het oog of pijn bij het bewegen van het oog. Een periodiek oogonderzoek is nodig om deze aandoening in een vroeg stadium vast te stellen en er dient tijdig behandeling plaats te vinden wanneer de aandoening zich voordoet, teneinde verlies van het gezichtsvermogen te voorkomen.

PROCYSBI bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er kan niet worden uitgesloten dat cysteamine een klinisch relevante CYP-enzymeninducerende werking heeft, P-gp en BCRP op intestinaal niveau remt en opnametransporters in de lever (OATP1B1, OATP1B3 en OCT1) remt.

Gelijktijdige toediening met elektrolyten- en mineraalsubstituties

Cysteamine kan worden toegediend in combinatie met elektrolyten- (behalve bicarbonaat) en mineraalsubstituties nodig voor de behandeling van het Fanconi-syndroom, evenals met vitamine D en schildklierhormonen. Bicarbonaat dient ten minste één uur voor of één uur na PROCYSBI te worden toegediend om potentiële eerdere afgifte van cysteamine te vermijden.

Indometacine en cysteamine zijn bij enkele patiënten gelijktijdig gebruikt. In geval van patiënten met niertransplantaten, zijn antiafstotingstherapieën gebruikt in combinatie met cysteamine.

Toediening van de protonpompremmer omeprazol in combinatie met PROCYSBI *in vivo* toonde geen effecten op de blootstelling aan cysteaminebitartraat.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geïnformeerd over het risico op teratogeniteit en worden geadviseerd om een geschikte anticonceptiemethode toe te passen gedurende de hele behandeling. Voordat met de behandeling wordt begonnen, moet een negatieve zwangerschapstest worden bevestigd.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van cysteamine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, waaronder teratogenese (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Het effect op de zwangerschap van een onbehandelde cystinose is eveneens onbekend. Cysteaminebitartraat mag daarom niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, in het bijzonder tijdens het eerste trimester, tenzij strikt noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Indien een zwangerschap werd vastgesteld of gepland is, dient de behandeling zorgvuldig heroverwogen te worden.

Borstvoeding

Uitscheiding van cysteamine in moedermelk is onbekend. Gezien de resultaten van dieronderzoek bij zogende vrouwtjes en pasgeboren jongen (zie rubriek 5.3), vormt borstvoeding echter een contra-indicatie bij vrouwen die PROCYSBI gebruiken (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

In dieronderzoek zijn effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). Er zijn meldingen van azoöspermie bij mannelijke patiënten met cystinose.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cysteamine heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Cysteamine kan sufheid veroorzaken. Als met de behandeling wordt begonnen, mogen de patiënten geen riskante activiteiten ondernemen zolang de effecten van het geneesmiddel op de desbetreffende patiënt niet bekend zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In het geval van cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte kan ongeveer 35% van de patiënten bijwerkingen vertonen. Deze bijwerkingen betreffen voornamelijk het maag-darmkanaal en het centrale zenuwstelsel. Als deze verschijnselen zich voordoen bij het begin van de cysteaminebehandeling, kan een tijdelijke onderbreking en het geleidelijk aan opnieuw invoeren van de behandeling de tolerantie op doeltreffende wijze verbeteren.

In klinische onderzoeken met gezonde vrijwilligers waren de meest frequente bijwerkingen zeer vaak voorkomende symptomen van maag-darmstelselaandoeningen (16%), en deze bijwerkingen deden zich vooral voor als op zichzelf staande episodes die mild tot matig van ernst waren. Wat maag-darmstelselaandoeningen betreft (diarree en buikpijn), was het bijwerkingenprofiel voor gezonde personen vergelijkbaar met dat voor patiënten.

Tabellarisch overzicht van bijwerkingen

De frequentie van bijwerkingen is gedefinieerd aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); zeer zelden ($< 1/10\,000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie: bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>Soms</i> : leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Soms</i> : anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Zeer vaak</i> : anorexia
Psychische stoornissen	<i>Soms</i> : nervositeit, hallucinatie
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak</i> : hoofdpijn, encefalopathie
	<i>Soms</i> : slaperigheid, convulsies
Maagdarmsstelselaandoeningen	<i>Zeer vaak</i> : braken, misselijkheid, diarree
	<i>Vaak</i> : buikpijn, slechte adem, dyspepsie, gastro-enteritis
	<i>Soms</i> : maag- en darmzweren
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Vaak</i> : abnormale huidgeur, uitslag
	<i>Soms</i> : haarkleur verandert, huidstriae, kwetsbare huid (molluscoïde pseudotumor op ellebogen)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>Soms</i> : gewrichtshyperextensie, pijn in de benen, genu valgum, osteopenie, compressiefractuur, scoliose
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Soms</i> : nefrotisch syndroom
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Zeer vaak</i> : lethargie, pyrexie
	<i>Vaak</i> : asthenie
Onderzoeken	<i>Vaak</i> : leverfunctietests abnormaal

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Ervaringen met PROCYSBI in klinische onderzoeken

In klinische onderzoeken waarin PROCYSBI werd vergeleken met cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte, vertoonde een op de drie patiënten zeer vaak optredende maag-darmsstelselaandoeningen (misselijkheid, braken, buikpijn). Vaak optredende zenuwstelselaandoeningen (hoofdpijn, slaperigheid en lethargie) en vaak optredende algemene aandoeningen (asthenie) werden ook waargenomen.

Ervaringen met cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte na het in de handel brengen

Benigne intracraniale hypertensie (of pseudotumor cerebri (PTC)) met papiloedeem, huidlaesies, molluscoïde pseudotumoren, huidstriae, kwetsbare huid, gewrichtshyperextensie, pijn in de benen, genu valgum, osteopenie, compressiefractuur en scoliose zijn gemeld bij gebruik van cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte (zie rubriek 4.4).

Twee gevallen van nefrotisch syndroom werden vastgesteld binnen zes maanden na de aanvang van de behandeling, met een progressief herstel na het stoppen van de behandeling. Uit de histologie kwam één geval van membraneuze glomerulonefritis van de nierallograft naar voren en één geval van interstitiële nefritis door overgevoeligheid.

Een paar op het syndroom van Ehlers-Danlos lijkende gevallen op ellebogen zijn gemeld bij kinderen die chronisch werden behandeld met hoge doses van verschillende cysteaminepreparaten (cysteaminechlorhydraat of cystamine of cysteaminebitartraat), meestal boven de maximale dosis van 1,95 g/m²/dag. Deze huidlaesies gingen in sommige gevallen gepaard met huidstriae en botlaesies die voor het eerst werden opgemerkt tijdens een röntgenonderzoek. Gemelde botaandoeningen waren genu valgum, pijn in de benen en hyperextensieve gewrichten, osteopenie, compressiefracturen en scoliose. In de weinige gevallen waarin histopathologisch onderzoek van de huid werd uitgevoerd, wezen de resultaten op angio-endotheliomatose. Een patiënt kwam vervolgens te overlijden aan acute cerebrale ischemie met duidelijke vasculopathie. Bij sommige patiënten verminderden de huidlaesies op ellebogen na verlaging van de dosis cysteamine met onmiddellijke afgifte (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Een overdosering van cysteamine kan een toenemende lethargie veroorzaken.

In geval van overdosering moeten het ademhalingssysteem en het cardiovasculaire stelsel op aangepaste wijze worden ondersteund. Een specifiek antidotum is niet bekend. Het is niet bekend of cysteamine wordt geëlimineerd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Product voor spijsverteringskanaal en stofwisseling, aminozuren en derivaten, ATC-code: A16A A04.

Cysteamine is het eenvoudigste stabiele aminothioliol en een degradatieproduct van het aminozuur cysteïne. Cysteamine neemt binnen lysosomen deel aan een thiol-disulfide-uitwisselingsreactie waarin cystine wordt omgezet in cysteïne en een gemengd disulfide van cysteïne en cysteamine, die beide het lysosoom kunnen verlaten in patiënten met cystinose.

Normale personen en personen die heterozygoot zijn voor cystinose, hebben cystinespiegels in de witte bloedcellen van respectievelijk $< 0,2$ en gewoonlijk minder dan 1 nmol hemicystine/mg eiwit, wanneer dit wordt gemeten met de gemengde leukocytestest. Bij personen met cystinose bedraagt de hoeveelheid cystine in de witte bloedcellen meer dan 2 nmol hemicystine/mg eiwit.

Leukocytaire cystine wordt in deze patiënten gecontroleerd om de toereikendheid van de dosering vast te stellen, waarbij de concentraties bij behandeling met PROCYSBI dertig minuten na toediening van een dosis worden gemeten.

Een gerandomiseerd farmacokinetisch en farmacodynamisch fase 3-hoofdonderzoek met gekruiste opzet (dat ook het eerste gerandomiseerde onderzoek was met cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte dat ooit is uitgevoerd) toonde aan dat patiënten die elke twaalf uur PROCYSBI kregen (Q12H), bij steadystate een vergelijkbare depletie van leukocytaire cystineconcentraties hielden als patiënten die elke zes uur cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte kregen (Q6H). Drieënveertig (43) patiënten werden gerandomiseerd: zevenentwintig (27) kinderen (in de leeftijd 6 tot 12 jaar), vijftien (15) jongeren (in de leeftijd 12 tot 21 jaar) en één (1) volwassene met cystinose en met een natuurlijke nierfunctie gebaseerd op een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) (gecorrigeerd voor lichaamsoppervlakte) van meer dan 30 ml/minuut/1,73 m². Van deze drieënveertig (43) patiënten trokken zich er twee (2), broer(s) en/of zus(sen), terug aan het einde van de eerste periode van het gekruiste onderzoek, vanwege een eerder geplande operatie bij één (1) van hen; eenenveertig (41) patiënten voltooiden het protocol. Twee (2) patiënten werden van de per-protocolanalyse uitgesloten omdat hun leukocytaire cystineconcentraties tijdens de behandeling met cysteamine met onmiddellijke afgifte toenamen tot boven de 2 nmol hemicystine/mg eiwit. Negenendertig (39) patiënten werden in de uiteindelijke primaire per-protocol-werkzaamheidsanalyse opgenomen.

Tabel 3: *Vergelijking van leukocyttaire cystineconcentratie na toediening van cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte en PROCYSBI*

Populatie per-protocol (PP) (N=39)		
	Cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte	PROCYSBI
Leukocytaire cystineconcentratie (LS-gemiddelde ± standaardfout) in nmol hemicystine/mg eiwit*	0,44 ± 0,05	0,51 ± 0,05
Behandeleffect (LS-gemiddelde ± standaardfout; 95,8% betrouwbaarheidsinterval; p-waarde)	0,08 ± 0,03; 0,01 tot 0,15; <0,0001	
Populatie van alle beoordeelbare patiënten (ITT) (N=41)		
	Cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte	PROCYSBI
Leukocytaire cystineconcentratie (LS-gemiddelde ± standaardfout) in nmol hemicystine/mg eiwit*	0,74 ± 0,14	0,53 ± 0,14
Behandeleffect (LS-gemiddelde ± standaardfout; 95,8%-betrouwbaarheidsinterval; p-waarde)	-0,21 ± 0,14; -0,48 tot 0,06; <0,001	

*Gemeten met de gemengde leukocytentest

Veertig van de eenenveertig (40/41) patiënten die het fase 3-hoofdonderzoek voltooiden, werden opgenomen in een prospectief onderzoek met PROCYSBI, dat open bleef zolang hun behandelend arts PROCYSBI niet kon voorschrijven. In dit onderzoek lag de leukocyttaire cystinespiegel, gemeten met de gemengde leukocytentest, onder optimale controle gemiddeld altijd bij < 1 nmol hemicystine/mg eiwit. De geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) voor de onderzoeks populatie bleef in de loop van de tijd ongewijzigd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De relatieve biologische beschikbaarheid is ongeveer 125% vergeleken met cysteamine met onmiddellijke afgifte.

Inname van voedsel dertig minuten vóór of na dosisinname vermindert de absorptie van PROCYSBI (voor dosisinname daalt de blootstelling met ongeveer 35%, na dosisinname met ongeveer 16% of 45% voor respectievelijk intacte en open capsules). Inname van voedsel twee uur na toediening had geen effect op de absorptie van PROCYSBI.

Distributie

De *in-vitro*-plasma-eiwitbinding van cysteamine, voornamelijk aan albumine, is ongeveer 54% en onafhankelijk van de plasma-geneesmiddelconcentratie binnen het therapeutische interval.

Biotransformatie

De eliminatie van onveranderde cysteamine in de urine schommelt tussen 0,3% en 1,7% van de totale dagelijkse dosis in vier patiënten; het grootste deel van cysteamine wordt geëlimineerd als sulfaat.

*In-vitro*gegevens duiden erop dat cysteaminebitartraat waarschijnlijk wordt gemetaboliseerd door meerdere CYP-enzymen, waaronder CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP2E1. CYP2A6 en CYP3A4 waren niet betrokken bij het metabolisme van cysteaminebitartraat in de onderzoekscondities.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van cysteaminebitartraat bedraagt ongeveer vier uur.

Cysteaminebitartraat is geen remmer van CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4 *in vitro*.

In vitro: Cysteaminebitartraat is een substraat van P-gp en OCT2, maar geen substraat van BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 of OCT1. Cysteaminebitartraat is geen remmer van OAT1, OAT3 of OCT2.

Speciale patiëntengroepen

De farmacokinetiek van cysteaminebitartraat is niet onderzocht bij speciale patiëntengroepen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In genotoxiciteitsstudies gepubliceerd over cysteamine werd inductie van chromosoomaberraties in culturen van eukaryote cellijnen gerapporteerd. Specifieke studies met cysteamine vertoonden geen mutageen effect in de Ames-test noch enig clastogeen effect in de micronucleustest bij muizen. Een bacteriële terugmutatietest ("Ames-test") werd uitgevoerd met het voor PROCYSBI gebruikte cysteaminebitartraat en cysteaminebitartraat vertoonde geen mutageen effect in deze test.

Voortplantingstudies tonen een embryofetotoxische werking (resorptie en verlies na innesteling) bij ratten bij een dosis van 100 mg/kg/dag en bij konijnen bij een toediening van cysteamine van 50 mg/kg/dag. Teratogene effecten werden beschreven bij ratten bij toediening van een dosis cysteamine van 100 mg/kg/dag tijdens de periode van organogenese.

Dit komt overeen met een dosis van 0,6 g/m²/dag bij de rat, iets minder dan de helft van de aanbevolen klinische onderhoudsdosis cysteamine van 1,3 g/m²/dag. Een vermindering van de vruchtbaarheid bij ratten werd waargenomen bij een dosis van 375 mg/kg/dag, een dosis waarbij de gewichtstoename werd vertraagd. De gewichtstoename en overlevingskansen van de nakomelingen tijdens de lactatieperiode verminderden eveneens bij deze dosis. Hoge doses cysteamine schaden het vermogen van zogende moeders om hun pups te voeden. Een enkele dosis van het geneesmiddel belemmert de prolactine-afscheiding bij dieren.

De toediening van cysteamine aan pasgeboren ratten veroorzaakte cataracten.

Hoge doses cysteamine, zowel via orale als parenterale weg, veroorzaken duodenumzweren bij ratten en muizen, maar niet bij apen. De experimentele toediening van het middel veroorzaakt depletie van somatostatine in verschillende diersoorten. De gevolgen hiervan bij klinisch gebruik van het geneesmiddel zijn onbekend.

Er zijn geen carcinogeniteitsstudies uitgevoerd met cysteaminebitartraat harde maagsapresistente capsules.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

microkristallijne cellulose
copolymeer van methacrylzuur en ethylacrylaat (1:1)
hypromellose
talk

triëthylcitraat
natriumlaurylsulfaat

Omhulsel van de capsule

gelatine
titaniumdioxide (E171)
indigokarmijn (E132)

Drukinkt

schellak
povidon K-17
titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.
Houdbaarheid tijdens gebruik: 30 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
De verpakking zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht en vocht.
Na opening bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PROCYSBI 25 mg harde maagsapresistente capsule

Witte 50 ml-fles van HDPE met 60 harde maagsapresistente capsules, voorzien van één 2-in-1-cilinder met droogmiddel en één cilinder met zuurstofabsorptiemiddel met een kindveilige sluiting van polypropyleen.
Elke fles bevat twee plastic cilinders als extra bescherming tegen vocht en lucht.
Laat de twee cilinders in elke fles tijdens het gebruik van de fles. Na gebruik kunnen de cilinders samen met de fles worden weggegooid.

PROCYSBI 75 mg harde maagsapresistente capsule

Witte 400 ml-fles van HDPE met 250 harde maagsapresistente capsules, voorzien van één 2-in-1-cilinder met droogmiddel en twee cilinders met zuurstofabsorptiemiddel met een kindveilige sluiting van polypropyleen.
Elke fles bevat drie plastic cilinders als extra bescherming tegen vocht en lucht.
Laat de drie cilinders in elke fles tijdens het gebruik van de fles. Na gebruik kunnen de cilinders samen met de fles worden weggegooid.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies

Verstrooien over voedsel

De capsules voor de ochtend- of avonddosis dienen te worden geopend en de inhoud ervan dient over ongeveer 100 gram appelmoes of vruchtenjam te worden gestrooid. Roer de inhoud voorzichtig door

het zachte voedsel, zodat een mengsel van cysteaminekorrels en voedsel ontstaat. Het mengsel dient helemaal te worden opgegeten. Daarna mag 250 ml van een aanvaardbare zure vloeistof – vruchtensap (bijv. sinaasappelsap of een ander zuur vruchtensap) of water – worden gedronken. Het mengsel moet binnen twee uur na bereiding worden opgegeten en kan van het moment van bereiding tot het moment van toediening gekoeld worden bewaard.

Toediening via sondes

De capsules voor de ochtend- of avonddosis dienen te worden geopend en de inhoud ervan dient over ongeveer 100 gram appelmoes of vruchtenjam te worden gestrooid. Roer de inhoud voorzichtig door het zachte voedsel, zodat een mengsel van cysteaminekorrels en het zachte voedsel ontstaat. Het mengsel moet vervolgens met een spuit met een kathetertip worden toegediend via de gastrostomiesonde, nasogastrische sonde of gastro-jejunostomiesonde. Vóór toediening van PROCYSBI: maak de knop van de G-sonde los en breng de voedingssonde aan. Spoel door met 5 ml water om de knop schoon te maken. Trek het mengsel op in de spuit. Voor gebruik met een rechte voedingssonde of bolussonde wordt een volume van maximaal 60 ml van het mengsel in een spuit met een kathetertip aanbevolen. Plaats de opening van de spuit met het mengsel van PROCYSBI/appelmoes/vruchtenjam in de opening van de voedingssonde en vul volledig met het mengsel: voorzichtig duwen op de spuit en de voedingssonde horizontaal houden tijdens toediening kan helpen om problemen met verstopping te voorkomen. Om verstoppingen te voorkomen, wordt bovendien aanbevolen om viskeuze voeding zoals appelmoes of vruchtenjam te gebruiken bij een snelheid van ongeveer 10 ml om de 10 seconden tot de spuit volledig leeg is. Herhaal de bovenstaande stap totdat het mengsel volledig is toegediend. Trek na toediening van PROCYSBI 10 ml vruchtensap of water op in een andere spuit en spoel de G-sonde door om te zorgen dat er niets van het mengsel met de appelmoes/vruchtenjam en korrels vast komt te zitten op de G-sonde. Het mengsel moet binnen twee uur na bereiding worden toegediend en mag van het moment van bereiding tot het moment van toediening gekoeld worden bewaard. Niets van het mengsel mag worden bewaard voor later gebruik.

Strooien in sinaasappelsap of een zuur vruchtensap of water

De capsules voor de ochtend- of avonddosis dienen te worden geopend en de inhoud ervan dient in 100 tot 150 ml zuur vruchtensap of water te worden gestrooid. De opties voor toediening van de dosis zijn als volgt:

- optie 1 – spuit: meng voorzichtig gedurende vijf minuten en zuig daarna het mengsel van cysteaminekorrels en zuur vruchtensap of water op in een doseerspuit;
- optie 2 – kopje: meng voorzichtig gedurende vijf minuten in een kopje of schud voorzichtig gedurende vijf minuten in een afgedekt kopje (bijv. een beker met drinktuit). Drink het mengsel van cysteaminekorrels en zuur vruchtensap of water op.

Het mengsel moet binnen dertig minuten na bereiding worden toegediend (gedronken) en kan van het moment van bereiding tot het moment van toediening gekoeld worden bewaard.

Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/861/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 september 2013

Datum van laatste verlenging: 26 Juli 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PROCYSBI 75 mg maagsapresistent granulaat
PROCYSBI 300 mg maagsapresistent granulaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

PROCYSBI 75 mg maagsapresistent granulaat

Elk sachet bevat 75 mg cysteamine (als mercaptaminebitartraat).

PROCYSBI 300 mg maagsapresistent granulaat

Elk sachet bevat 300 mg cysteamine (als mercaptaminebitartraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistent granulaat.

Wit tot gebroken wit granulaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

PROCYSBI is geïndiceerd voor de behandeling van bewezen nefropathische cystinose. Cysteamine vermindert de opstapeling van cystine in sommige cellen (bijv. leukocyten, spier- en levercellen) bij patiënten met nefropathische cystinose en vertraagt, wanneer vroegtijdig met de behandeling wordt begonnen, de ontwikkeling van nierinsufficiëntie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met PROCYSBI moet worden begonnen onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van cystinose.

Om een maximale werking te bereiken, moet de behandeling met cysteamine onmiddellijk worden begonnen na de bevestiging van de diagnose (d.w.z. verhoogde leukocytaire cystinespiegel).

Dosering

De leukocytaire cystineconcentratie kan bijvoorbeeld worden gemeten met een aantal verschillende technieken, zoals telling van specifieke subsets van leukocyten (bijv. een granulocytentest) of de gemengde leukocytentest, waarbij elke test verschillende doelwaarden heeft. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen de testspecifieke therapeutische doelen die door de individuele testlaboratoria zijn verstrekt, te raadplegen wanneer zij beslissingen nemen over de diagnose en de dosering van PROCYSBI voor patiënten met cystinose. Het doel van de behandeling is bijvoorbeeld de leukocytaire cystinespiegel dertig minuten na inname van een dosis lager te houden dan 1 nmol hemicystine/mg eiwit (wanneer dit wordt gemeten met de gemengde leukocytentest). Voor patiënten die een stabiele dosis PROCYSBI gebruiken en die geen gemakkelijke toegang hebben tot goede voorzieningen om hun leukocytaire cystine te meten, moet het doel van de behandeling zijn de plasmacysteamineconcentratie dertig minuten na inname van een dosis hoger te houden dan 0,1 mg/l.

Tijdstip van meting: PROCYSBI moet om de 12 uur worden toegediend. De leukocytaire cystine- en/of plasmacysteaminespiegels moeten 12,5 uur na inname van de avonddosis van de dag ervoor en dus dertig minuten na inname van de volgende ochtenddosis worden bepaald.

Overstap van patiënten die harde capsules cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte gebruiken

Patiënten met cystinose die cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte gebruiken, kunnen overstappen op een totale dagelijkse dosis PROCYSBI die gelijk is aan hun eerdere totale dagelijkse dosis cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte. De totale dagelijkse dosis moet door twee worden gedeeld en om de 12 uur worden toegediend. De maximaal aanbevolen dosis cysteamine is 1,95 g/m²/dag. Het gebruik van hogere doses dan 1,95 g/m²/dag wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten die overstappen van cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte op PROCYSBI, moet binnen twee weken hun leukocytaire cystinespiegel worden gemeten, en deze moet daarna elke drie maanden opnieuw worden gemeten om de bovengenoemde optimale dosis vast te stellen.

Nieuw gediagnosticeerde volwassen patiënten

Bij nieuw gediagnosticeerde volwassen patiënten dient te worden begonnen met 1/6 tot 1/4 van de beoogde onderhoudsdosis PROCYSBI. De beoogde onderhoudsdosis is 1,3 g/m²/dag, verdeeld over twee doses die om de twaalf uur worden toegediend (zie tabel 1 hieronder). Indien het geneesmiddel goed wordt verdragen en de leukocytaire cystinespiegel boven 1 nmol hemicystine/mg eiwit blijft (wanneer dit wordt gemeten met de gemengde leukocytentest), moet de dosis worden opgevoerd. De maximaal aanbevolen dosis cysteamine is 1,95 g/m²/dag. Het gebruik van hogere doses dan 1,95 g/m²/dag wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

De doelwaarden die in de SPC worden verstrekt, zijn waarden verkregen bij gebruik van de gemengde leukocytentest. Het is belangrijk om te weten dat therapeutische doelen voor cystinedepletie testspecifiek zijn en dat voor verschillende testen specifieke behandelingsdoelen gelden. Daarom moeten beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg de testspecifieke therapeutische doelen die door de individuele testlaboratoria zijn verstrekt, raadplegen.

Nieuw gediagnosticeerde pediatrische patiënten

De beoogde onderhoudsdosis van 1,3 g/m²/dag kan worden benaderd volgens onderstaande tabel, die rekening houdt met zowel oppervlakte als gewicht.

Tabel 1: Aanbevolen dosis

Gewicht in kilo's	Aanbevolen dosis in mg Om de 12 uur*
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

*Er kan een hogere dosis nodig zijn om de beoogde leukocytaire cystineconcentratie te bereiken.

Het gebruik van hogere doses dan 1,95 g/m²/dag wordt niet aanbevolen.

Om de beoogde onderhoudsdosis te verkrijgen, kan het gebruik van PROCYSBI 25 mg harde maagsapresistente capsules worden overwogen.

Gemiste doses

Indien een dosis is gemist, moet deze zo snel mogelijk worden ingenomen. Als dit echter binnen vier uur voor de volgende dosis is, moet de gemiste dosis worden overgeslagen en het gewone doseringsschema weer worden aangehouden. De dosis mag niet worden verdubbeld.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met een slechte tolerantie

Patiënten met een slechte tolerantie hebben toch nog aanzienlijk voordeel als de cystineniveaus in witte bloedcellen lager zijn dan 2 nmol hemicystine/mg eiwit (wanneer dit wordt gemeten met de gemengde leukocytestest). De cysteaminedosis kan worden verhoogd tot maximaal 1,95 g/m²/dag om dit niveau te bereiken. De dosis van 1,95 g/m²/dag cysteamine bitartraat met onmiddellijke afgifte is in verband gebracht met een verhoogd terugtrekkingspercentage uit de behandeling als gevolg van intolerantie en een verhoogde incidentie van bijwerkingen. Als cysteamine in eerste instantie slecht wordt getolereerd door maag-darmklachten of voorbijgaande huiduitslag, moet de behandeling tijdelijk worden gestaakt, daarna opnieuw worden gestart bij een lagere dosis en geleidelijk worden opgevoerd tot de passende dosis (zie rubriek 4.4).

Dialysepatiënten of patiënten die een transplantatie hebben ondergaan

De ervaring toont aan dat sommige vormen van cysteamine soms minder goed getolereerd worden door dialysepatiënten (d.w.z. dat het leidt tot meer bijwerkingen). Er wordt voor deze patiënten een nauwkeuriger controle van de leukocytaire cystineconcentraties aangeraden.

Patiënten met nierfunctiestoornis

Een aanpassing van de dosis is normaal niet nodig, maar de leukocytaire cystineconcentraties moeten worden gecontroleerd.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Een aanpassing van de dosis is normaal niet nodig, maar de leukocytaire cystineconcentraties moeten worden gecontroleerd.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Dit geneesmiddel kan worden toegediend door het sachet te openen en de inhoud van het sachet (korrels met maagsapresistente coating) over voedsel of drank te strooien, of via een maagsonde. Stamp het granulaat niet fijn en kauw er niet op, omdat dit de maagsapresistente coating aantast.

Toediening samen met voedsel

Cysteamine bitartraat kan worden toegediend met een zuur vruchtensap of water.

Cysteamine bitartraat mag niet worden toegediend met vetrijk of eiwitrijk voedsel of met bevroren voedsel zoals ijs. Patiënten moeten consequent proberen om maaltijden en zuivelproducten gedurende ten minste één uur vóór en één uur na inname van een dosis PROCYSBI te vermijden. Als het niet mogelijk is om in deze uren te vasten, mag in het uur voorafgaand aan of volgend op de toediening van PROCYSBI slechts een kleine hoeveelheid (~100 gram) voedsel (bij voorkeur koolhydraten) worden gegeten. Het is belangrijk om PROCYSBI op een consequente en reproduceerbare manier in de tijd te doseren ten aanzien van voedselinname (zie rubriek 5.2).

Voor instructies over het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een vorm van cysteamine (mercaptamine) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor penicillamine.
- Borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van hogere doses dan 1,95 g/m²/dag wordt afgeraden (zie rubriek 4.2).

Er is niet aangetoond dat de orale toediening van cysteamine de afzetting van cystinekristallen in het oog voorkomt. Als in dit verband cysteamine-oogdruppels worden gegeven, moet het gebruik hiervan dan ook worden voortgezet.

Indien een zwangerschap werd vastgesteld of gepland is, dient de behandeling zorgvuldig heroverwogen te worden en dient de patiënt geïnformeerd te worden over het potentiële teratogene risico van cysteamine (zie rubriek 4.6).

Huid

Er zijn meldingen van ernstige huidlaesies in patiënten die werden behandeld met hoge doses cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte of andere cysteaminezouten die reageerden op verlaging van de cysteaminedosis. Artsen dienen de huid en botten van patiënten die cysteamine ontvangen, regelmatig te controleren.

Wanneer huid- of botafwijkingen optreden, dient de dosis cysteamine te worden verlaagd of het gebruik ervan te worden stopgezet. De behandeling mag opnieuw worden gestart bij een lagere dosis en onder nauw toezicht, waarna de dosis geleidelijk mag worden getitreerd tot de passende therapeutische dosis (zie rubriek 4.2). Als ernstige huiduitslag zoals erythema multiforme bullosa of toxische epidermale necrolyse optreedt, mag cysteamine niet opnieuw worden toegediend (zie rubriek 4.8).

Maag-darmstelsel

Bij patiënten die cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte ontvingen, zijn maag- en darmzweren en -bloedingen gemeld. Artsen dienen alert te blijven op tekenen van ulceratie en bloeding en dienen patiënten en/of voogden te informeren over de tekenen en symptomen van ernstige gastro-intestinale toxiciteit en over de stappen die moeten worden genomen als deze tekenen en symptomen zich voordoen.

Maag-darmstelselaandoeningen waaronder misselijkheid, braken, anorexia en buikpijn zijn in verband gebracht met cysteamine.

Stricturen van het ileocaecum en de dikke darm (fibroserende colonopathie) werden voor het eerst beschreven in patiënten met cystische fibrose die hoge doses pancreasenzymen kregen in de vorm van tabletten met een maagsapresistente coating van een copolymeer van methacrylzuur en ethylacrylaat (1:1), een van de hulpstoffen in PROCYSBI. Uit voorzorg dienen ongebruikelijke buikklachten of veranderingen in buikklachten medisch te worden beoordeeld om de mogelijkheid van fibroserende colonopathie uit te sluiten.

Centraal zenuwstelsel (CZS)

CZS-symptomen zoals aanvallen, lethargie, slaperigheid, depressie en encefalopathie zijn in verband gebracht met cysteamine. Als CZS-symptomen optreden, moet de patiënt zorgvuldig worden beoordeeld en moet de dosis, indien nodig, worden aangepast. Patiënten mogen geen riskante activiteiten ondernemen zolang de effecten van cysteamine op de geestelijke prestaties niet bekend zijn (zie rubriek 4.7).

Leukopenie en abnormale leverfunctie

Cysteamine is enkele keren in verband gebracht met reversibele leukopenie en abnormale leverfunctie. Het bloedbeeld en de leverfunctie moeten derhalve worden gecontroleerd.

Benigne intracranieële hypertensie

Er zijn gevallen van benigne intracranieële hypertensie (of pseudotumor cerebri (PTC)) en/of papiloedeem gerapporteerd die werden geassocieerd met behandeling met cysteaminebitartraat en werden opgelost met een aanvullende diuretische behandeling (ervaring met cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte na het in de handel brengen). Artsen dienen patiënten op te dragen de volgende symptomen te melden: hoofdpijn, tinnitus, duizeligheid, misselijkheid, diplopie, wazig zien, verlies van het gezichtsvermogen, pijn achter het oog of pijn bij het bewegen van het oog. Een periodiek oogonderzoek is nodig om deze aandoening in een vroeg stadium vast te stellen en er dient tijdig behandeling plaats te vinden wanneer de aandoening zich voordoet, teneinde verlies van het gezichtsvermogen te voorkomen.

PROCYSBI bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er kan niet worden uitgesloten dat cysteamine een klinisch relevante CYP-enzymeninducerende werking heeft, P-gp en BCRP op intestinaal niveau remt en opnametransporters in de lever (OATP1B1, OATP1B3 en OCT1) remt.

Gelijktijdige toediening met elektrolyten- en mineraalsubstituties

Cysteamine kan worden toegediend in combinatie met elektrolyten- (behalve bicarbonaat) en mineraalsubstituties nodig voor de behandeling van het Fanconi-syndroom, evenals met vitamine D en schildklierhormonen. Bicarbonaat dient ten minste één uur voor of één uur na PROCYSBI te worden toegediend om potentiële eerdere afgifte van cysteamine te vermijden.

Indometacine en cysteamine zijn bij enkele patiënten gelijktijdig gebruikt. In geval van patiënten met niertransplantaten, zijn antiafstotingstherapieën gebruikt in combinatie met cysteamine.

Toediening van de protonpompremmer omeprazol in combinatie met PROCYSBI *in vivo* toonde geen effecten op de blootstelling aan cysteaminebitartraat.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geïnformeerd over het risico op teratogeniteit en worden geadviseerd om een geschikte anticonceptiemethode toe te passen gedurende de hele behandeling. Voordat met de behandeling wordt begonnen, moet een negatieve zwangerschapstest worden bevestigd.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van cysteamine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, waaronder teratogenese (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Het effect op de zwangerschap van een onbehandelde cystinose is eveneens onbekend. Cysteaminebitartraat mag daarom niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, in het bijzonder tijdens het eerste trimester, tenzij strikt noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Indien een zwangerschap werd vastgesteld of gepland is, dient de behandeling zorgvuldig heroverwogen te worden.

Borstvoeding

Uitscheiding van cysteamine in moedermelk is onbekend. Gezien de resultaten van dieronderzoek bij zogende vrouwtjes en pasgeboren jongen (zie rubriek 5.3), vormt borstvoeding echter een contra-indicatie bij vrouwen die PROCYSBI gebruiken (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

In dieronderzoek zijn effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). Er zijn meldingen van azoöspermie bij mannelijke patiënten met cystinose.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cysteamine heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Cysteamine kan sufheid veroorzaken. Als met de behandeling wordt begonnen, mogen de patiënten geen riskante activiteiten ondernemen zolang de effecten van het geneesmiddel op de desbetreffende patiënt niet bekend zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In het geval van cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte kan ongeveer 35% van de patiënten bijwerkingen vertonen. Deze bijwerkingen betreffen voornamelijk het maag-darmkanaal en het centrale zenuwstelsel. Als deze verschijnselen zich voordoen bij het begin van de cysteaminebehandeling, kan een tijdelijke onderbreking en het geleidelijk aan opnieuw invoeren van de behandeling de tolerantie op doeltreffende wijze verbeteren.

In klinische onderzoeken met gezonde vrijwilligers waren de meest frequente bijwerkingen zeer vaak voorkomende symptomen van maag-darmstelselaandoeningen (16%), en deze bijwerkingen deden zich vooral voor als op zichzelf staande episodes die mild tot matig van ernst waren. Wat maag-darmstelselaandoeningen betreft (diarree en buikpijn), was het bijwerkingenprofiel voor gezonde personen vergelijkbaar met dat voor patiënten.

Tabellarisch overzicht van bijwerkingen

De frequentie van bijwerkingen is gedefinieerd aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); zeer zelden ($< 1/10\,000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie: bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>Soms</i> : leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Soms</i> : anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Zeer vaak</i> : anorexia
Psychische stoornissen	<i>Soms</i> : nervositeit, hallucinatie
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak</i> : hoofdpijn, encefalopathie
	<i>Soms</i> : slaperigheid, convulsies
Maagdarmselselaandoeningen	<i>Zeer vaak</i> : braken, misselijkheid, diarree
	<i>Vaak</i> : buikpijn, slechte adem, dyspepsie, gastro-enteritis
	<i>Soms</i> : maag- en darmzweren
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Vaak</i> : abnormale huidgeur, uitslag
	<i>Soms</i> : haarkleur verandert, huidstriae, kwetsbare huid (molluscoïde pseudotumor op ellebogen)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>Soms</i> : gewrichtshyperextensie, pijn in de benen, genu valgum, osteopenie, compressiefractuur, scoliose
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Soms</i> : nefrotisch syndroom
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Zeer vaak</i> : lethargie, pyrexie
	<i>Vaak</i> : asthenie
Onderzoeken	<i>Vaak</i> : leverfunctietests abnormaal

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Ervaringen met PROCYSBI in klinische onderzoeken

In klinische onderzoeken waarin PROCYSBI werd vergeleken met cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte, vertoonde een op de drie patiënten zeer vaak optredende maag-darmselselaandoeningen (misselijkheid, braken, buikpijn). Vaak optredende zenuwstelselaandoeningen (hoofdpijn, slaperigheid en lethargie) en vaak optredende algemene aandoeningen (asthenie) werden ook waargenomen.

Ervaringen met cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte na het in de handel brengen

Benigne intracranieële hypertensie (of pseudotumor cerebri (PTC)) met papiloedeem, huidlaesies, molluscoïde pseudotumoren, huidstriae, kwetsbare huid, gewrichtshyperextensie, pijn in de benen, genu valgum, osteopenie, compressiefractuur en scoliose zijn gemeld bij gebruik van cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte (zie rubriek 4.4).

Twee gevallen van nefrotisch syndroom werden vastgesteld binnen zes maanden na de aanvang van de behandeling, met een progressief herstel na het stoppen van de behandeling. Uit de histologie kwam één geval van membraneuze glomerulonefritis van de nierallograft naar voren en één geval van interstitiële nefritis door overgevoeligheid.

Een paar op het syndroom van Ehlers-Danlos lijkende gevallen op ellebogen zijn gemeld bij kinderen die chronisch werden behandeld met hoge doses van verschillende cysteaminepreparaten (cysteaminechlorhydraat of cystamine of cysteaminebitartraat), meestal boven de maximale dosis van 1,95 g/m²/dag. Deze huidlaesies gingen in sommige gevallen gepaard met huidstriae en botlaesies die voor het eerst werden opgemerkt tijdens een röntgenonderzoek. Gemelde botaandoeningen waren genu valgum, pijn in de benen en hyperextensieve gewrichten, osteopenie, compressiefracturen en scoliose. In de weinige gevallen waarin histopathologisch onderzoek van de huid werd uitgevoerd, wezen de resultaten op angio-endotheliomatose. Eén patiënt kwam vervolgens te overlijden aan acute cerebrale ischemie met duidelijke vasculopathie. Bij sommige patiënten verminderden de huidlaesies op ellebogen na verlaging van de dosis cysteamine met onmiddellijke afgifte (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Een overdosering van cysteamine kan een toenemende lethargie veroorzaken.

In geval van overdosering moeten het ademhalingssysteem en het cardiovasculaire stelsel op aangepaste wijze worden ondersteund. Een specifiek antidotum is niet bekend. Het is niet bekend of cysteamine wordt geëlimineerd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Product voor spijsverteringskanaal en stofwisseling, aminozuren en derivaten, ATC-code: A16A A04.

Cysteamine is het eenvoudigste stabiele aminothioliol en een degradatieproduct van het aminozuur cysteïne. Cysteamine neemt binnen lysosomen deel aan een thiol-disulfide-uitwisselingsreactie waarin cystine wordt omgezet in cysteïne en een gemengd disulfide van cysteïne en cysteamine, die beide het lysosoom kunnen verlaten in patiënten met cystinose.

Normale personen en personen die heterozygoot zijn voor cystinose, hebben cystinespiegels in de witte bloedcellen van respectievelijk $< 0,2$ en gewoonlijk minder dan 1 nmol hemicystine/mg eiwit, wanneer dit wordt gemeten met de gemengde leukocytestest. Bij personen met cystinose bedraagt de hoeveelheid cystine in de witte bloedcellen meer dan 2 nmol hemicystine/mg eiwit.

Leukocytaire cystine wordt in deze patiënten gecontroleerd om de toereikendheid van de dosering vast te stellen, waarbij de concentraties bij behandeling met PROCYSBI dertig minuten na toediening van een dosis worden gemeten.

Een gerandomiseerd farmacokinetisch en farmacodynamisch fase 3-hoofdonderzoek met gekruiste opzet (dat ook het eerste gerandomiseerde onderzoek was met cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte dat ooit is uitgevoerd) toonde aan dat patiënten die elke twaalf uur PROCYSBI kregen (Q12H), bij steadystate een vergelijkbare depletie van leukocytaire cystineconcentraties hielden als patiënten die elke zes uur cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte kregen (Q6H). Drieënveertig (43) patiënten werden gerandomiseerd: zevenentwintig (27) kinderen (in de leeftijd 6 tot 12 jaar), vijftien (15) jongeren (in de leeftijd 12 tot 21 jaar) en één (1) volwassene met cystinose en met een natuurlijke nierfunctie gebaseerd op een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) (gecorrigeerd voor lichaamsoppervlakte) van meer dan 30 ml/minuut/1,73 m². Van deze drieënveertig (43) patiënten trokken zich er twee (2), broer(s) en/of zus(sen), terug aan het einde van de eerste periode van het gekruiste onderzoek, vanwege een eerder geplande operatie bij één (1) van hen; eenenveertig (41) patiënten voltooiden het protocol. Twee (2) patiënten werden van de per-protocolanalyse uitgesloten omdat hun leukocytaire cystineconcentraties tijdens de behandeling met cysteamine met onmiddellijke afgifte toenamen tot boven de 2 nmol hemicystine/mg eiwit. Negenendertig (39) patiënten werden in de uiteindelijke primaire per-protocol-werkzaamheidsanalyse opgenomen.

Tabel 3: Vergelijking van leukocytaire cystineconcentratie na toediening van cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte en PROCYSBI

Populatie per-protocol (PP) (N=39)		
	Cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte	PROCYSBI
Leukocytaire cystineconcentratie (LS-gemiddelde ± standaardfout) in nmol hemicystine/mg eiwit*	0,44 ± 0,05	0,51 ± 0,05
Behandeleffect (LS-gemiddelde ± standaardfout; 95,8% betrouwbaarheidsinterval; p-waarde)	0,08 ± 0,03; 0,01 tot 0,15; <0,0001	
Populatie van alle beoordeelbare patiënten (ITT) (N=41)		
	Cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte	PROCYSBI
Leukocytaire cystineconcentratie (LS-gemiddelde ± standaardfout) in nmol hemicystine/mg eiwit*	0,74 ± 0,14	0,53 ± 0,14
Behandeleffect (LS-gemiddelde ± standaardfout; 95,8%-betrouwbaarheidsinterval; p-waarde)	-0,21 ± 0,14; -0,48 tot 0,06; <0,001	

*Gemeten met de gemengde leukocytentest

Veertig van de eenenveertig (40/41) patiënten die het fase 3-hoofdonderzoek voltooiden, werden opgenomen in een prospectief onderzoek met PROCYSBI, dat open bleef zolang hun behandelend arts PROCYSBI niet kon voorschrijven. In dit onderzoek lag de leukocytaire cystinespiegel, gemeten met de gemengde leukocytentest, onder optimale controle gemiddeld altijd bij < 1 nmol hemicystine/mg eiwit. De geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) voor de onderzoeks populatie bleef in de loop van de tijd ongewijzigd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De relatieve biologische beschikbaarheid is ongeveer 125% vergeleken met cysteamine met onmiddellijke afgifte.

Inname van voedsel dertig minuten vóór of na dosisinname vermindert de absorptie van PROCYSBI (voor dosisinname daalt de blootstelling met ongeveer 35%, na dosisinname met ongeveer 16% of 45% voor respectievelijk intacte en open capsules). Inname van voedsel twee uur na toediening had geen effect op de absorptie van PROCYSBI.

Distributie

De *in-vitro*-plasma-eiwitbinding van cysteamine, voornamelijk aan albumine, is ongeveer 54% en onafhankelijk van de plasma-geneesmiddelconcentratie binnen het therapeutische interval.

Biotransformatie

De eliminatie van onveranderde cysteamine in de urine schommelt tussen 0,3% en 1,7% van de totale dagelijkse dosis in vier patiënten; het grootste deel van cysteamine wordt geëlimineerd als sulfaat.

*In-vitro*gegevens duiden erop dat cysteaminebitartraat waarschijnlijk wordt gemetaboliseerd door meerdere CYP-enzymen, waaronder CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP2E1. CYP2A6 en CYP3A4 waren niet betrokken bij het metabolisme van cysteaminebitartraat in de onderzoekscondities.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van cysteaminebitartraat bedraagt ongeveer vier uur.

Cysteaminebitartraat is geen remmer van CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4 *in vitro*.

In vitro: Cysteaminebitartraat is een substraat van P-gp en OCT2, maar geen substraat van BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 of OCT1. Cysteaminebitartraat is geen remmer van OAT1, OAT3 of OCT2.

Speciale patiëntengroepen

De farmacokinetiek van cysteaminebitartraat is niet onderzocht bij speciale patiëntengroepen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In genotoxiciteitsstudies gepubliceerd over cysteamine werd inductie van chromosoomaberraties in culturen van eukaryote cellijnen gerapporteerd. Specifieke studies met cysteamine vertoonden geen mutageen effect in de Ames-test noch enig clastogeen effect in de micronucleustest bij muizen. Een bacteriële terugmutatietest ("Ames-test") werd uitgevoerd met het voor PROCYSBI gebruikte cysteaminebitartraat en cysteaminebitartraat vertoonde geen mutageen effect in deze test.

Voortplantingstudies tonen een embryofetotoxische werking (resorptie en verlies na innesteling) bij ratten bij een dosis van 100 mg/kg/dag en bij konijnen bij een toediening van cysteamine van 50 mg/kg/dag. Teratogene effecten werden beschreven bij ratten bij toediening van een dosis cysteamine van 100 mg/kg/dag tijdens de periode van organogenese.

Dit komt overeen met een dosis van 0,6 g/m²/dag bij de rat, iets minder dan de helft van de aanbevolen klinische onderhoudsdosis cysteamine van 1,3 g/m²/dag. Een vermindering van de vruchtbaarheid bij ratten werd waargenomen bij een dosis van 375 mg/kg/dag, een dosis waarbij de gewichtstoename werd vertraagd. De gewichtstoename en overlevingskansen van de nakomelingen tijdens de lactatieperiode verminderden eveneens bij deze dosis. Hoge doses cysteamine schaden het vermogen van zogende moeders om hun pups te voeden. Een enkele dosis van het geneesmiddel belemmert de prolactine-afscheiding bij dieren.

De toediening van cysteamine aan pasgeboren ratten veroorzaakte cataracten.

Hoge doses cysteamine, zowel via orale als parenterale weg, veroorzaken duodenumzweren bij ratten en muizen, maar niet bij apen. De experimentele toediening van het middel veroorzaakt depletie van somatostatine in verschillende diersoorten. De gevolgen hiervan bij klinisch gebruik van het geneesmiddel zijn onbekend.

Er zijn geen carcinogeniteitsstudies uitgevoerd met cysteaminebitartraat harde maagsapresistente capsules.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

microkristallijne cellulose
copolymeer van methacrylzuur en ethylacrylaat (1:1)
hypromellose
talk
triëthylcitraat
natriumlaurylsulfaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Ongeopende sachets kunnen gedurende een enkele periode van maximaal 4 maanden worden bewaard bij temperaturen beneden 25°C, beschermd tegen licht en vocht, waarna het geneesmiddel moet worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De sachets in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht en vocht.

Tijdens de houdbaarheid kan het geneesmiddel gedurende een enkele periode van 4 maanden worden bewaard bij kamertemperatuur (beneden 25°C) (zie rubriek 6.3).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sachets die bestaan uit folie met meerdere lagen: polyethyleentereftalaat, aluminium en polyethyleen met lage dichtheid (LDPE).

Verpakkingsgrootte van 120 sachets.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies

Elk sachet is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Verstrooien over voedsel

De sachets voor de ochtend- of avonddosis dienen te worden geopend en de inhoud ervan dient over ongeveer 100 gram appelmoes of vruchtenjam te worden gestrooid. Roer de inhoud voorzichtig door het zachte voedsel, zodat een mengsel van cysteaminekorrels en voedsel ontstaat. Het mengsel dient helemaal te worden opgegeten. Daarna mag 250 ml van een aanvaardbare zure vloeistof – vruchtensap (bijv. sinaasappelsap of een ander zuur vruchtensap) of water – worden gedronken. Het mengsel moet binnen twee uur na bereiding worden opgegeten en kan van het moment van bereiding tot het moment van toediening gekoeld worden bewaard.

Toediening via sondes

De sachets voor de ochtend- of avonddosis dienen te worden geopend en de inhoud ervan dient over ongeveer 100 gram appelmoes of vruchtenjam te worden gestrooid. Roer de inhoud voorzichtig door het zachte voedsel, zodat een mengsel van cysteaminekorrels en het zachte voedsel ontstaat. Het mengsel moet vervolgens met een spuit met een kathetertip worden toegediend via de gastrostomiesonde, nasogastrische sonde of gastro-jejunostomiesonde. Vóór toediening van PROCYSBI: maak de knop van de G-sonde los en breng de voedingssonde aan. Spoel door met 5 ml water om de knop schoon te maken. Trek het mengsel op in de spuit. Voor gebruik met een rechte voedingssonde of bolussonde wordt een volume van maximaal 60 ml van het mengsel in een spuit met een kathetertip aanbevolen. Plaats de opening van de spuit met het mengsel van PROCYSBI/appelmoes/vruchtenjam in de opening van de voedingssonde en vul volledig met het mengsel: voorzichtig duwen op de spuit en de voedingssonde horizontaal houden tijdens toediening kan helpen om problemen met verstopping te voorkomen. Om verstoppingen te voorkomen, wordt bovendien aanbevolen om viskeuze voeding zoals appelmoes of vruchtenjam te gebruiken bij een

snelheid van ongeveer 10 ml om de 10 seconden tot de spuit volledig leeg is. Herhaal de bovenstaande stap totdat het mengsel volledig is toegediend. Trek na toediening van PROCYSBI 10 ml vruchtensap of water op in een andere spuit en spoel de G-sonde door om te zorgen dat er niets van het mengsel met de appelmoes/vruchtenjam en korrels vast komt te zitten op de G-sonde. Het mengsel moet binnen twee uur na bereiding worden toegediend en mag van het moment van bereiding tot het moment van toediening gekoeld worden bewaard. Niets van het mengsel mag worden bewaard voor later gebruik.

Strooien in sinaasappelsap of een zuur vruchtensap of water

De sachets voor de ochtend- of avonddosis dienen te worden geopend en de inhoud ervan dient in 100 tot 150 ml zuur vruchtensap of water te worden gestrooid. De opties voor toediening van de dosis zijn als volgt:

- optie 1 – spuit: meng voorzichtig gedurende vijf minuten en zuig daarna het mengsel van cysteaminekorrels en zuur vruchtensap of water op in een doseerspuit;
- optie 2 – kopje: meng voorzichtig gedurende vijf minuten in een kopje of schud voorzichtig gedurende vijf minuten in een afgedekt kopje (bijv. een beker met drinktuit). Drink het mengsel van cysteaminekorrels en zuur vruchtensap of water op.

Het mengsel moet binnen dertig minuten na bereiding worden toegediend (gedronken) en kan van het moment van bereiding tot het moment van toediening gekoeld worden bewaard.

Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 september 2013
Datum van laatste verlenging: 26 Juli 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

PROCYSBI 25 mg harde maagsapresistente capsules
cysteamine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 25 mg cysteamine (als mercaptaminebitartraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde maagsapresistente capsule

60 harde maagsapresistente capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Verwijderen dertig dagen na opening van de folieverzegeling.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Na opening bewaren beneden 25°C.
De verpakking zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/861/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

PROCYSBI 25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PROCYSBI 25 mg harde maagsapresistente capsules
cysteamine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 25 mg cysteamine (als mercaptaminebitartraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde maagsapresistente capsule

60 harde maagsapresistente capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Weggooiden dertig dagen na opening van de folieverzegeling.
Openingsdatum:
Wegwerpdatum:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Na opening bewaren beneden 25°C.
De verpakking zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/861/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

PROCYSBI 75 mg harde maagsapresistente capsules
cysteamine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 75 mg cysteamine (als mercaptaminebitartraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde maagsapresistente capsule

250 harde maagsapresistente capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Weggooiden dertig dagen na opening van de folieverzegeling.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Na opening bewaren beneden 25°C.
De verpakking zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/861/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

PROCYSBI 75 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PROCYSBI 75 mg harde maagsapresistente capsules
cysteamine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 75 mg cysteamine (als mercaptaminebitartraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde maagsapresistente capsule
250 harde maagsapresistente capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Weggooiden dertig dagen na opening van de folieverzegeling.
Openingsdatum:
Wegwerpdatum:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Na opening bewaren beneden 25°C.

De verpakking zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italië

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/861/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE****17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE****18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

PROCYSBI 75 mg maagsapresistent granulaat
cysteamine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet bevat 75 mg cysteamine (als mercaptaminebitartraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Maagsapresistent granulaat

120 sachets

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Elk sachet is uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Niet fijn stampen en niet erop kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De sachets in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht en vocht.
Ongeopende sachets kunnen gedurende een enkele periode van maximaal 4 maanden worden bewaard bij temperaturen beneden 25°C, waarna het geneesmiddel moet worden weggegooid

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/861/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

PROCYSBI 75 mg granulaat

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

PROCYSBI 75 mg maagsapresistent granulaat
cysteamine

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Oraal gebruik

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

75 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

PROCYSBI 300 mg maagsapresistent granulaat
cysteamine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet bevat 300 mg cysteamine (als mercaptaminebitartraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Maagsapresistent granulaat

120 sachets

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Elk sachet is uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Niet fijn stampen en er niet op kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De sachets in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht en vocht.
Ongeopende sachets kunnen gedurende een enkele periode van maximaal 4 maanden worden bewaard bij temperaturen beneden 25°C, waarna het geneesmiddel moet worden weggegooid.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/861/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

PROCYSBI 300 mg granulaat

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

PROCYSBI 300 mg maagsapresistent granulaat
cysteamine

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Oraal gebruik

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

300 mg

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

PROCYSBI 25 mg harde maagsapresistente capsules

PROCYSBI 75 mg harde maagsapresistente capsules

cysteamine (mercaptaminebitartraat)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is PROCYSBI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is PROCYSBI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

PROCYSBI bevat de werkzame stof cysteamine (ook bekend als mercaptamine) en wordt ingenomen voor de behandeling van nefropathische cystinose bij kinderen en volwassenen. Cystinose is een ziekte die van invloed is op de werking van het lichaam, en wordt gekenmerkt door een abnormale ophoping van het aminozuur cystine in verschillende organen van het lichaam zoals nieren, ogen, spieren, alvleesklier en hersenen. Cystine-ophoping veroorzaakt nierbeschadiging en excretie van overmatige hoeveelheden glucose, eiwitten en elektrolyten. Verschillende organen worden op verschillende leeftijden aangetast.

PROCYSBI is een geneesmiddel dat reageert met cystine om de concentratie ervan in de cellen te verminderen. Om een maximale werking te bereiken moet de behandeling met cysteamine onmiddellijk worden begonnen na de bevestiging van de diagnose van cystinose.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor cysteamine (ook bekend als mercaptamine) of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor penicillamine (dit is niet ‘penicilline’, maar een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Wilson).
- U geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

- Omdat de orale toediening van cysteamine de afzetting van cystinekristallen in het oog niet voorkomt, moet u cysteamine-oogdruppels blijven gebruiken zoals voorgeschreven door uw arts.

- Hele capsules mogen niet aan kinderen onder de leeftijd van zes jaar worden gegeven, vanwege het risico op verslikken (zie rubriek 3 ‘Hoe neemt u dit middel in? – Wijze van toediening’).
- Ernstige huidlaesies kunnen optreden bij patiënten die met hoge doses cysteamine worden behandeld. Uw arts zal regelmatig uw huid en botten controleren en, indien nodig, uw dosis verlagen of de behandeling stopzetten (zie rubriek 4).
- Maag- en darmzweren en -bloedingen kunnen zich voordoen bij patiënten die cysteamine ontvangen (zie rubriek 4).
- Bij gebruik van cysteamine kunnen zich ook andere symptomen van maag-darmaandoeningen voordoen, zoals misselijkheid, braken, anorexia en maagpijn. Uw arts kan de behandeling onderbreken of uw dosis wijzigen als deze symptomen zich voordoen.
- Neem contact op met uw arts als u ongebruikelijke maagklachten of veranderingen in maagklachten heeft.
- Bij gebruik van cysteamine kunnen zich symptomen zoals aanvallen, vermoeidheid, slaperigheid, depressie en hersenaandoeningen (encefalopathie) voordoen. Neem contact op met uw arts indien u zulke symptomen ontwikkelt. Uw arts zal uw dosis aanpassen.
- Bij gebruik van cysteamine kan een abnormale leverfunctie of een verlaagd aantal witte bloedcellen (leukopenie) optreden. Uw arts zal regelmatig uw bloedbeeld en leverfunctie controleren.
- Uw arts zal u controleren op benigne (goedaardige) intracranieële hypertensie (of pseudotumor cerebri [PTC]) en/of zwelling van de oogzenuw (papiloedeem), die met cysteaminebehandeling in verband worden gebracht. U zult regelmatig een oogonderzoek krijgen om deze aandoening op te sporen, want vroegtijdige behandeling kan verlies van het gezichtsvermogen voorkomen.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast PROCYSBI nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Indien uw arts bicarbonaat voorschrijft, mag u dit niet tegelijkertijd met PROCYSBI innemen; neem bicarbonaat ten minste één uur vóór of ten minste één uur na het geneesmiddel in.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Probeer ten minste 1 uur vóór en 1 uur na het innemen van PROCYSBI geen vetrijke of eiwitrijke maaltijden te gebruiken, en ook geen voedsel of vloeistof die de zuurtegraad in uw maag zouden kunnen verlagen, zoals melk of yoghurt. Als dit niet mogelijk is, kunt u kleine hoeveelheden (ongeveer 100 gram) voedsel eten (bij voorkeur koolhydraten, bijv. brood, pasta, fruit) in het uur voorafgaand aan of volgend op de inname van PROCYSBI.

Neem de capsule in met een zure drank (zoals sinaasappelsap of een ander zuur vruchtensap) of water. Raadpleeg rubriek 3 ‘Hoe neemt u dit middel in? – Wijze van toediening’ voor kinderen en patiënten die moeilijkheden hebben met slikken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag dit geneesmiddel niet gebruiken als u zwanger bent, in het bijzonder in het eerste trimester. Voordat u met de behandeling begint, moet u een zwangerschapstest met een negatief resultaat hebben. En gedurende de behandeling moet u een geschikte anticonceptiemethode toepassen. Bent u vrouw en wilt u zwanger worden of wordt u zwanger? Vraag uw arts dan onmiddellijk de behandeling met dit geneesmiddel te stoppen, want voortzetting van de behandeling kan schadelijk zijn voor de ongeboren baby.

Gebruik dit geneesmiddel niet indien u borstvoeding geeft (zie rubriek 2 onder ‘Wanneer mag u dit middel niet innemen?’).

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan enige sufheid veroorzaken. Wanneer u met de behandeling begint, mag u geen voertuig besturen, machines gebruiken of andere riskante activiteiten ondernemen zolang niet bekend is welk effect het geneesmiddel op u heeft.

PROCYSBI bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering die aan u of aan uw kind wordt voorgeschreven, zal afhangen van de leeftijd en het gewicht van u of uw kind. De beoogde onderhoudsdosis is 1,3 g/m²/dag.

Doseringschema

Neem dit geneesmiddel tweemaal daags, elke twaalf uur, in. Probeer maaltijden en zuivelproducten consequent te vermijden gedurende ten minste één uur vóór en één uur na inname van een dosis PROCYSBI, om een maximale werking te bereiken. Als dit niet mogelijk is, kunt u kleine hoeveelheden (ongeveer 100 gram) voedsel eten (bij voorkeur koolhydraten, bijv. brood, pasta, fruit) in het uur voorafgaand aan of volgend op de toediening van PROCYSBI.

Het is belangrijk om PROCYSBI op een consequente manier in de tijd in te nemen.

Verhoog of verlaag de dosis van het geneesmiddel niet zonder de goedkeuring van uw arts.

De totale gebruikelijke dosis mag 1,95 g/m²/dag niet overschrijden.

Behandelingsduur

De behandeling met PROCYSBI moet, zoals uw arts het heeft voorgeschreven, voor het leven worden voortgezet.

Wijze van toediening

U dient dit geneesmiddel uitsluitend via de mond (oraal) te gebruiken.

Voor een juiste werking van dit geneesmiddel moet u het volgende doen:

- Voor patiënten die de hele capsule kunnen doorslikken:
Slik de hele capsule in met een zure drank (zoals sinaasappelsap of een ander zuur vruchtensap) of water. Stamp de capsules of de inhoud van de capsules niet fijn en kauw er niet op. Het is mogelijk dat kinderen jonger dan zes jaar de harde maagsapresistente capsules niet kunnen doorslikken en dat ze zich erin verslikken. U kunt PROCYSBI aan kinderen jonger dan 6 jaar geven door de capsules te openen en de inhoud ervan over voedsel of vloeistof te strooien, volgens de hieronder gegeven instructies.
- Voor patiënten die geen hele capsule kunnen doorslikken of die een voedingssonde gebruiken:
Strooien over voedsel
Open de harde maagsapresistente capsules en strooi de inhoud ervan (korrels) over ongeveer 100 gram voedsel, zoals appelmoes of vruchtenjam.
Roer de korrels voorzichtig door het zachte voedsel, zodat een mengsel van korrels en voedsel ontstaat. Eet het mengsel helemaal op. Drink daarna ongeveer 250 ml van een zure drank (zoals sinaasappelsap of een ander zuur sap) of water om het mengsel gemakkelijker te kunnen doorslikken.
Als u het mengsel niet direct opeet, kunt u het vanaf het moment van bereiding tot het moment van toediening in de koelkast (2°C-8°C) bewaren en het binnen 2 uur na bereiding opeten. Niets van het mengsel mag langer dan 2 uur worden bewaard.

Toedienen via een voedingssonde

Open de harde maagsapresistente capsules en strooi de inhoud ervan (korrels) over ongeveer 100 gram appelmoes of vruchtenjam. Roer de korrels voorzichtig door het zachte voedsel, zodat een mengsel van korrels en het zachte voedsel ontstaat. Dien het mengsel met een spuit met een kathetertip toe via de gastrostomiesonde, nasogastrische sonde of gastro-jejunostomiesonde.

Vóór toediening van PROCYSBI: maak de knop van de G-sonde los en breng de voedingssonde aan. Spoel door met 5 ml water om de knop schoon te maken. Trek het mengsel op in de spuit. Voor gebruik met een rechte voedingssonde of bolussonde wordt een volume van maximaal 60 ml van het mengsel in een spuit met een kathetertip aanbevolen. Plaats de opening van de spuit met het mengsel van PROCYSBI en voedsel in de opening van de voedingssonde en vul volledig met het mengsel: voorzichtig duwen op de spuit en de voedingssonde horizontaal houden tijdens toediening kan helpen om problemen met verstopping te voorkomen. Om verstoppingen te voorkomen, wordt bovendien aanbevolen om viskeuze voeding zoals appelmoes of vruchtenjam te gebruiken bij een snelheid van ongeveer 10 ml om de 10 seconden tot de spuit volledig leeg is. Herhaal de bovenstaande stap totdat het mengsel volledig is toegediend. Trek na toediening van PROCYSBI 10 ml vruchtensap of water op in een andere spuit en spoel de G-sonde door om te zorgen dat er niets van het mengsel van PROCYSBI met voedsel vast komt te zitten in de G-sonde.

Als u het mengsel niet direct consumeert, kunt u het vanaf het moment van bereiding tot het moment van toediening in de koelkast (2°C-8°C) bewaren en het binnen 2 uur na bereiding consumeren. Niets van het mengsel mag langer dan 2 uur worden bewaard.

Raadpleeg de arts van uw kind voor volledige instructies over de juiste wijze van toediening van het product via een maagsonde en als u problemen heeft met verstoppingen.

Strooien in sinaasappelsap of een ander zuur vruchtensap of water

Open de harde maagsapresistente capsules en strooi de inhoud ervan (korrels) in ongeveer 100 tot 150 ml zuur vruchtensap (zoals sinaasappelsap of een ander zuur sap) of water. Meng het mengsel van PROCYSBI en de drank voorzichtig gedurende 5 minuten in een kopje of schud voorzichtig gedurende 5 minuten in een afgedekt kopje (bijv. een beker met drinktuit) en drink het mengsel op.

Als u het mengsel niet direct opdrinkt, kunt u het vanaf het moment van bereiding tot het moment van toediening in de koelkast (2°C-8°C) bewaren en het binnen 30 minuten na bereiding opdrinken. Niets van het mengsel mag langer dan 30 minuten worden bewaard.

Toedienen als drankmengsel via een doseerspuit voor orale toediening

Zuig het drankmengsel op in een doseerspuit en dien het meteen toe in de mond.

Als u het mengsel niet direct consumeert, kunt u het vanaf het moment van bereiding tot het moment van toediening in de koelkast (2°C-8°C) bewaren en het binnen 30 minuten na bereiding consumeren. Niets van het mengsel mag langer dan 30 minuten worden bewaard.

Het is mogelijk dat uw arts, in aanvulling op cysteamine, één of meerdere supplementen aanbeveelt of voorschrijft ter vervanging van belangrijke elektrolyten (zouten) die verloren gaan via de nieren. Het is belangrijk deze supplementen in te nemen precies zoals is aangegeven. Indien verscheidene doses van deze supplementen worden gemist, of bij het optreden van zwakheid of sufheid, moet u de arts bellen voor aanwijzingen.

Regelmatig bloedonderzoek ter bepaling van het cystinegehalte in de witte bloedcellen en/of de cysteamineconcentratie in het bloed is noodzakelijk voor het vaststellen van de juiste dosis PROCYSBI. U of uw arts zal regelingen treffen voor het verrichten van de bloedtesten. Deze tests moeten 12,5 uur na inname van de avonddosis van de dag ervoor, en dus 30 minuten na inname van de volgende ochtenddosis, worden bepaald. Regelmatige bloed- en urinebepalingen van de concentraties van de voor het lichaam belangrijke elektrolyten zijn eveneens nodig om u of uw arts te helpen bij de aanpassing van de doses van deze supplementen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts of de eerstehulp post van het ziekenhuis indien meer PROCYSBI is ingenomen dan voorgeschreven. U kunt last krijgen van sufheid.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Indien een dosis geneesmiddel is gemist, moet deze zo snel mogelijk worden ingenomen. Als dit echter binnen vier uur voor de volgende dosis is, de gemiste dosis overslaan en het gewone doseringsschema weer opnemen.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige, als u een van de volgende ernstige bijwerkingen bemerkt – u heeft misschien dringend medische behandeling nodig:

- Ernstige allergische reactie (soms optredend): Ga naar de eerstehulp post als u een van de volgende tekenen van een allergische reactie heeft: galbulten; moeite met ademen; zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van een van de onderstaande bijwerkingen. Deze bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Vraag daarom aan de arts om de voorafgaande symptomen uit te leggen.

Vaak optredende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- Huiduitslag: Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van huiduitslag. Het kan nodig zijn de behandeling met PROCYSBI te onderbreken tot de uitslag is verdwenen. Als de uitslag ernstig is, kan uw arts de behandeling met cysteamine stopzetten.
- Abnormale leverfunctie bij bloedtests. Uw arts zal u hierop controleren.

Soms optredende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen):

- Huidlaesies, botlaesies en gewrichtsproblemen: Behandeling met hoge doses cysteamine kan huidlaesies veroorzaken. Hieronder vallen ook huidstriae (die lijken op zwangerschapsstrepen), botletsels (zoals fractures), botmisvormingen en gewrichtsproblemen. Onderzoek uw huid wanneer u dit geneesmiddel inneemt. Meld veranderingen aan uw arts. Uw arts zal u op dergelijke problemen controleren.
- Laag aantal witte bloedcellen. Uw arts zal u hierop controleren.
- Zenuwstelselaandoeningen: Sommige patiënten die cysteamine innamen, kregen last van aanvallen of depressie of werden te slaperig (excessieve slaperigheid). Als u een van deze symptomen heeft, neem dan contact op met uw arts.
- Maag- en darmproblemen: Bij patiënten die cysteamine innamen, zijn zweren en bloedingen waargenomen. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van maagpijn of wanneer u bloed opgeeft.
- Benigne (goedaardige) intracraniale hypertensie, ook pseudotumor cerebri genoemd, is gerapporteerd als bijwerking van cysteaminegebruik. Dit is een aandoening waarbij de vloeistofdruk rond de hersenen verhoogd is. Neem onmiddellijk contact op met uw arts wanneer u een van de volgende symptomen ontwikkelt tijdens het gebruik van PROCYSBI: zoemend of 'suizend' geluid in het oor, duizeligheid, dubbelzien, wazig zien, verlies van het gezichtsvermogen, pijn achter het oog of pijn bij het bewegen van het oog. Uw arts zal uw ogen onderzoeken om dit probleem vroegtijdig op te sporen en te behandelen. Dit helpt het risico op verlies van het gezichtsvermogen te beperken.

De overige hieronder genoemde bijwerkingen worden vermeld met een schatting van de frequentie waarmee zij zich bij gebruik van PROCYSBI kunnen voordoen.

Zeer vaak optredende bijwerkingen (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- misselijkheid
- braken
- verlies van eetlust
- diarree
- koorts
- slaperig gevoel

Vaak optredende bijwerkingen:

- hoofdpijn
- ziekte van de hersenen (encefalopathie)
- buikpijn
- klachten van de maag
- slechte adem en lichaamsgeur
- brandend maagzuur
- vermoeidheid

Soms optredende bijwerkingen:

- pijn in de benen
- scoliose (afwijking van de wervelkolom)
- kwetsbare botten
- ontkleuring van het haar
- aanvallen
- nervositeit
- hallucinatie
- effect op de nieren dat zich uit door opzwellen van de extremiteiten en gewichtstoename

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het etiket van de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de folieverzegeling meer dan dertig dagen geleden werd geopend. Gooi de open fles weg en gebruik een nieuwe fles.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Na opening bewaren beneden 25°C.

De verpakking zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht en vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is cysteamine (als mercaptaminebitartraat).
- PROCYSBI 25 mg harde maagsapresistente capsules
Elke harde maagsapresistente capsule bevat 25 mg cysteamine.
- PROCYSBI 75 mg harde maagsapresistente capsules
Elke harde maagsapresistente capsule bevat 75 mg cysteamine.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - in de capsules: microkristallijne cellulose, copolymeer van methacrylzuur en ethylacrylaat (1:1), hypromellose, talk, triëthylcitraat, natriumlaurylsulfaat (zie rubriek ‘PROCYSBI bevat natrium’);
 - in de omhulling van de capsules: gelatine, titaniumdioxide (E171), indigokarmijn (E132);
 - in de drukinkt: schellak, povidon (K-17), titaniumdioxide (E171).

Hoe ziet PROCYSBI eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- PROCYSBI 25 mg wordt geleverd in de vorm van blauwe, harde maagsapresistente capsules (met een grootte van 15,9 x 5,8 mm). De lichtblauwe dop is in witte inkt bedrukt met het logo van PRO, en de lichtblauwe romp is in witte inkt bedrukt met “25 mg”. De capsules zitten per 60 in een witte plastic fles. De dop heeft een folieverzegeling. Elke fles bevat twee plastic cilinders als extra bescherming tegen vocht en lucht.
- PROCYSBI 75 mg wordt geleverd in de vorm van blauwe, harde maagsapresistente capsules (met een grootte van 21,7 x 7,6 mm). De donkerblauwe dop is in witte inkt bedrukt met het logo van PRO, en de lichtblauwe romp is in witte inkt bedrukt met “75 mg”. De capsules zitten per 250 in een witte plastic fles. De dop heeft een folieverzegeling. Elke fles bevat drie plastic cilinders als extra bescherming tegen vocht en lucht.
- Laat de cilinders in elke fles tijdens het gebruik van de fles. Na gebruik kunnen de cilinders samen met de fles worden weggegooid.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

ExCEED Orphan Distribution d.o.o.
Тел.: +359 87 663 1858

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

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

Magyarország

ExCEED Orphan Distribution d.o.o.
Tel.: +36 70 612 7768

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

ExCEED Orphan Distribution d.o.o.
Tel.: +48 799 090 131

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

PROCYSBI 75 mg maagsapresistent granulaat PROCYSBI 300 mg maagsapresistent granulaat

cysteamine (mercaptaminebitartraat)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is PROCYSBI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is PROCYSBI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

PROCYSBI bevat de werkzame stof cysteamine (ook bekend als mercaptamine) en wordt ingenomen voor de behandeling van nefropathische cystinose bij kinderen en volwassenen. Cystinose is een ziekte die van invloed is op de werking van het lichaam, en wordt gekenmerkt door een abnormale ophoping van het aminozuur cystine in verschillende organen van het lichaam zoals nieren, ogen, spieren, alvleesklier en hersenen. Cystine-ophoping veroorzaakt nierbeschadiging en excretie van overmatige hoeveelheden glucose, eiwitten en elektrolyten. Verschillende organen worden op verschillende leeftijden aangetast.

PROCYSBI is een geneesmiddel dat reageert met cystine om de concentratie ervan in de cellen te verminderen. Om een maximale werking te bereiken moet de behandeling met cysteamine onmiddellijk worden begonnen na de bevestiging van de diagnose van cystinose.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor cysteamine (ook bekend als mercaptamine) of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor penicillamine (dit is niet ‘penicilline’, maar een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Wilson).
- U geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

- Omdat de orale toediening van cysteamine de afzetting van cystinekristallen in het oog niet voorkomt, moet u cysteamine-oogdruppels blijven gebruiken zoals voorgeschreven door uw arts.

- Ernstige huidlaesies kunnen optreden bij patiënten die met hoge doses cysteamine worden behandeld. Uw arts zal regelmatig uw huid en botten controleren en, indien nodig, uw dosis verlagen of de behandeling stopzetten (zie rubriek 4).
- Maag- en darmzweren en -bloedingen kunnen zich voordoen bij patiënten die cysteamine ontvangen (zie rubriek 4).
- Bij gebruik van cysteamine kunnen zich ook andere symptomen van maag-darmaandoeningen voordoen, zoals misselijkheid, braken, anorexia en maagpijn. Uw arts kan de behandeling onderbreken of uw dosis wijzigen als deze symptomen zich voordoen.
- Neem contact op met uw arts als u ongebruikelijke maagklachten of veranderingen in maagklachten heeft.
- Bij gebruik van cysteamine kunnen zich symptomen zoals aanvallen, vermoeidheid, slaperigheid, depressie en hersenaandoeningen (encefalopathie) voordoen. Neem contact op met uw arts indien u zulke symptomen ontwikkelt. Uw arts zal uw dosis aanpassen.
- Bij gebruik van cysteamine kan een abnormale leverfunctie of een verlaagd aantal witte bloedcellen (leukopenie) optreden. Uw arts zal regelmatig uw bloedbeeld en leverfunctie controleren.
- Uw arts zal u controleren op benigne (goedaardige) intracraniële hypertensie (of pseudotumor cerebri [PTC]) en/of zwelling van de oogzenuw (papiloedeem), die met cysteaminebehandeling in verband worden gebracht. U zult regelmatig een oogonderzoek krijgen om deze aandoening op te sporen, want vroegtijdige behandeling kan verlies van het gezichtsvermogen voorkomen.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast PROCYSBI nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Indien uw arts bicarbonaat voorschrijft, mag u dit niet tegelijkertijd met PROCYSBI innemen; neem bicarbonaat ten minste één uur vóór of ten minste één uur na het geneesmiddel in.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Probeer ten minste 1 uur vóór en 1 uur na het innemen van PROCYSBI geen vetrijke of eiwitrijke maaltijden te gebruiken, en ook geen voedsel of vloeistof die de zuurtegraad in uw maag zouden kunnen verlagen, zoals melk of yoghurt. Als dit niet mogelijk is, kunt u kleine hoeveelheden (ongeveer 100 gram) voedsel eten (bij voorkeur koolhydraten, bijv. brood, pasta, fruit) in het uur voorafgaand aan of volgend op de inname van PROCYSBI.

Zie ook rubriek 3 'Hoe neemt u dit middel in? – Wijze van toediening'.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag dit geneesmiddel niet gebruiken als u zwanger bent, in het bijzonder in het eerste trimester. Voordat u met de behandeling begint, moet u een zwangerschapstest met een negatief resultaat hebben. En gedurende de behandeling moet u een geschikte anticonceptiemethode toepassen. Bent u vrouw en wilt u zwanger worden of wordt u zwanger? Vraag uw arts dan onmiddellijk de behandeling met dit geneesmiddel te stoppen, want voortzetting van de behandeling kan schadelijk zijn voor de ongeboren baby.

Gebruik dit geneesmiddel niet indien u borstvoeding geeft (zie rubriek 2 onder 'Wanneer mag u dit middel niet innemen?').

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan enige sufheid veroorzaken. Wanneer u met de behandeling begint, mag u geen voertuig besturen, machines gebruiken of andere riskante activiteiten ondernemen zolang niet bekend is welk effect het geneesmiddel op u heeft.

PROCYSBI bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering die aan u of aan uw kind wordt voorgeschreven, zal afhangen van de leeftijd en het gewicht van u of uw kind. De beoogde onderhoudsdosis is 1,3 g/m²/dag.

Doseringschema

Neem dit geneesmiddel tweemaal daags, elke twaalf uur, in. Probeer maaltijden en zuivelproducten consequent te vermijden gedurende ten minste één uur vóór en één uur na inname van een dosis PROCYSBI, om een maximale werking te bereiken. Als dit niet mogelijk is, kunt u kleine hoeveelheden (ongeveer 100 gram) voedsel eten (bij voorkeur koolhydraten, bijv. brood, pasta, fruit) in het uur voorafgaand aan of volgend op de toediening van PROCYSBI.

Het is belangrijk om PROCYSBI op een consequente manier in de tijd in te nemen.

Verhoog of verlaag de dosis van het geneesmiddel niet zonder de goedkeuring van uw arts.

De totale gebruikelijke dosis mag 1,95 g/m²/dag niet overschrijden.

Behandelingsduur

De behandeling met PROCYSBI moet, zoals uw arts het heeft voorgeschreven, voor het leven worden voortgezet.

Wijze van toediening

U dient dit geneesmiddel uitsluitend via de mond (oraal) te gebruiken.

Elk zakje mag slechts eenmaal worden gebruikt.

Voor een juiste werking van dit geneesmiddel moet u het volgende doen:

Open het zakje en strooi al het granulaat over voedsel (zoals appelmoes of vruchtenjam) en eet het op of dien het toe via een maagsonde, of meng het in een zure drank (zoals sinaasappelsap of een ander zuur sap) of water en drink het mengsel op. Stamp het granulaat niet fijn en kauw er niet op.

Over voedsel strooien

Open het zakje en strooi al het granulaat over ongeveer 100 gram voedsel (zoals appelmoes of vruchtenjam). Roer het granulaat voorzichtig door het zachte voedsel, zodat een mengsel van granulaat en het voedsel ontstaat. Eet het mengsel helemaal op. Drink daarna ongeveer 250 ml van een zure drank (zoals sinaasappelsap of een ander zuur sap) of water om het mengsel gemakkelijker te kunnen doorslikken.

Als u het mengsel niet direct opeet, kunt u het vanaf het moment van bereiding tot het moment van toediening in de koelkast (2°C-8°C) bewaren en het binnen 2 uur na bereiding opeten. Niets van het mengsel mag langer dan 2 uur worden bewaard.

Toedienen via een voedingssonde

Open het zakje en strooi het granulaat over ongeveer 100 gram appelmoes of vruchtenjam. Roer het granulaat voorzichtig door het zachte voedsel, zodat een mengsel van granulaat en het zachte voedsel ontstaat. Dien het mengsel met een spuit met een kathetertip toe via de gastrostomiesonde, nasogastrische sonde of gastro-jejunostomiesonde. Vóór toediening van PROCYSBI: maak de knop van de G-sonde los en breng de voedingssonde aan. Spoel door met 5 ml water om de knop schoon te maken. Trek het mengsel op in de spuit. Voor gebruik met een rechte voedingssonde of bolussonde wordt een volume van maximaal 60 ml van het mengsel in een spuit met een kathetertip aanbevolen. Plaats de opening van de spuit met het mengsel van

PROCYSBI en voedsel in de opening van de voedingssonde en vul volledig met het mengsel: voorzichtig duwen op de spuit en de voedingssonde horizontaal houden tijdens toediening kan helpen om problemen met verstopping te voorkomen. Om verstoppingen te voorkomen, wordt bovendien aanbevolen om viskeuze voeding zoals appelmoes of vruchtenjam te gebruiken bij een snelheid van ongeveer 10 ml om de 10 seconden tot de spuit volledig leeg is. Herhaal de bovenstaande stap totdat het mengsel volledig is toegediend. Trek na toediening van PROCYSBI 10 ml vruchtensap of water op in een andere spuit en spoel de G-sonde door om te zorgen dat er niets van het mengsel van PROCYSBI met voedsel vast komt te zitten in de G-sonde.

Als u het mengsel niet direct consumeert, kunt u het vanaf het moment van bereiding tot het moment van toediening in de koelkast (2°C-8°C) bewaren en het binnen 2 uur na bereiding consumeren. Niets van het mengsel mag langer dan 2 uur worden bewaard.

Raadpleeg de arts van uw kind voor volledige instructies over de juiste wijze van toediening van het product via een maagsonde en als u problemen heeft met verstoppingen.

Strooien in sinaasappelsap of een ander zuur vruchtensap of water

Open het zakje en strooi het granulaat in ongeveer 100 tot 150 ml zuur vruchtensap (zoals sinaasappelsap of een ander zuur sap) of water. Meng het mengsel van PROCYSBI en de drank voorzichtig gedurende 5 minuten in een kopje of schud voorzichtig gedurende 5 minuten in een afgedekt kopje (bijv. een beker met drinktuit) en drink het mengsel op.

Als u het mengsel niet direct opdrinkt, kunt u het vanaf het moment van bereiding tot het moment van toediening in de koelkast (2°C-8°C) bewaren en het binnen 30 minuten na bereiding opdrinken. Niets van het mengsel mag langer dan 30 minuten worden bewaard.

Toedienen als drankmengsel via een doseerspuit voor orale toediening

Zuig het drankmengsel op in een doseerspuit en dien het meteen toe in de mond.

Als u het mengsel niet direct consumeert, kunt u het vanaf het moment van bereiding tot het moment van toediening in de koelkast (2°C-8°C) bewaren en het binnen 30 minuten na bereiding consumeren. Niets van het mengsel mag langer dan 30 minuten worden bewaard.

Het is mogelijk dat uw arts, in aanvulling op cysteamine, één of meerdere supplementen aanbeveelt of voorschrijft ter vervanging van belangrijke elektrolyten (zouten) die verloren gaan via de nieren. Het is belangrijk deze supplementen in te nemen precies zoals is aangegeven. Indien verscheidene doses van deze supplementen worden gemist, of bij het optreden van zwakheid of sufheid, moet u de arts bellen voor aanwijzingen.

Regelmatig bloedonderzoek ter bepaling van het cystinegehalte in de witte bloedcellen en/of de cysteamineconcentratie in het bloed is noodzakelijk voor het vaststellen van de juiste dosis PROCYSBI. U of uw arts zal regelingen treffen voor het verrichten van de bloedtesten. Deze tests moeten 12,5 uur na inname van de avonddosis van de dag ervoor, en dus 30 minuten na inname van de volgende ochtenddosis, worden bepaald. Regelmatige bloed- en urinebepalingen van de concentraties van de voor het lichaam belangrijke elektrolyten zijn eveneens nodig om u of uw arts te helpen bij de aanpassing van de doses van deze supplementen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts of de eerstehulp post van het ziekenhuis indien meer PROCYSBI is ingenomen dan voorgeschreven. U kunt last krijgen van sufheid.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Indien een dosis geneesmiddel is gemist, moet deze zo snel mogelijk worden ingenomen. Als dit echter binnen vier uur voor de volgende dosis is, de gemiste dosis overslaan en het gewone doseringsschema weer opnemen.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige, als u een van de volgende ernstige bijwerkingen bemerkt – u heeft misschien dringend medische behandeling nodig:

- Ernstige allergische reactie (soms optredend): Ga naar de eerstehulp post als u een van de volgende tekenen van een allergische reactie heeft: galbulten; moeite met ademen; zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van een van de onderstaande bijwerkingen. Deze bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Vraag daarom aan de arts om de voorafgaande symptomen uit te leggen.

Vaak optredende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- Huiduitslag: Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van huiduitslag. Het kan nodig zijn de behandeling met PROCYSBI te onderbreken tot de uitslag is verdwenen. Als de uitslag ernstig is, kan uw arts de behandeling met cysteamine stopzetten.
- Abnormale leverfunctie bij bloedtests. Uw arts zal u hierop controleren.

Soms optredende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen):

- Huidlaesies, botlaesies en gewrichtsproblemen: Behandeling met hoge doses cysteamine kan huidlaesies veroorzaken. Hieronder vallen ook huidstriae (die lijken op zwangerschapsstrepen), botletsels (zoals fracturen), botmisvormingen en gewrichtsproblemen. Onderzoek uw huid wanneer u dit geneesmiddel inneemt. Meld veranderingen aan uw arts. Uw arts zal u op dergelijke problemen controleren.
- Laag aantal witte bloedcellen. Uw arts zal u hierop controleren.
- Zenuwstelselaandoeningen: Sommige patiënten die cysteamine innamen, kregen last van aanvallen of depressie of werden te slaperig (excessieve slaperigheid). Als u een van deze symptomen heeft, neem dan contact op met uw arts.
- Maag- en darmproblemen: Bij patiënten die cysteamine innamen, zijn zweren en bloedingen waargenomen. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van maagpijn of wanneer u bloed opgeeft.
- Benigne (goedaardige) intracraniale hypertensie, ook pseudotumor cerebri genoemd, is gerapporteerd als bijwerking van cysteaminegebruik. Dit is een aandoening waarbij de vloeistofdruk rond de hersenen verhoogd is. Neem onmiddellijk contact op met uw arts wanneer u een van de volgende symptomen ontwikkelt tijdens het gebruik van PROCYSBI: zoemend of 'suizend' geluid in het oor, duizeligheid, dubbelzien, wazig zien, verlies van het gezichtsvermogen, pijn achter het oog of pijn bij het bewegen van het oog. Uw arts zal uw ogen onderzoeken om dit probleem vroegtijdig op te sporen en te behandelen. Dit helpt het risico op verlies van het gezichtsvermogen te beperken.

De overige hieronder genoemde bijwerkingen worden vermeld met een schatting van de frequentie waarmee zij zich bij gebruik van PROCYSBI kunnen voordoen.

Zeer vaak optredende bijwerkingen (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- misselijkheid
- braken
- verlies van eetlust
- diarree
- koorts
- slaperig gevoel

Vaak optredende bijwerkingen:

- hoofdpijn
- ziekte van de hersenen (encefalopathie)
- buikpijn
- klachten van de maag
- slechte adem en lichaamsgeur
- brandend maagzuur
- vermoeidheid

Soms optredende bijwerkingen:

- pijn in de benen
- scoliose (afwijking van de wervelkolom)
- kwetsbare botten
- ontkleuring van het haar
- aanvallen
- nervositeit
- hallucinatie
- effect op de nieren dat zich uit door opzwellen van de extremiteiten en gewichtstoename

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het zakje na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De zakjes in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht en vocht.

Ongeopende zakjes kunnen gedurende een enkele periode van maximaal 4 maanden buiten de koelkast worden bewaard bij temperaturen beneden 25°C. Daarna moet het geneesmiddel worden weggegooid. Elk zakje is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is cysteamine (als mercaptaminebitartraat).
PROCYSBI 75 mg maagsapresistent granulaat
Elk zakje met maagsapresistent granulaat bevat 75 mg cysteamine.

PROCYSBI 300 mg maagsapresistent granulaat

Elk zakje met maagsapresistent granulaat bevat 300 mg cysteamine.

- De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose, copolymeer van methacrylzuur en ethylacrylaat (1:1), hypromellose, talk, triëthylcitraat, natriumlaurylsulfaat (zie rubriek ‘PROCYSBI bevat natrium’).

Hoe ziet PROCYSBI eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- PROCYSBI 75 mg wordt geleverd in de vorm van wit tot gebroken wit maagsapresistent granulaat in zakjes. Elke verpakking bevat 120 zakjes.
- PROCYSBI 300 mg wordt geleverd in de vorm van wit tot gebroken wit maagsapresistent granulaat in zakjes. Elke verpakking bevat 120 zakjes.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

ExCEEEd Orphan Distribution d.o.o.
Тел.: +359 87 663 1858

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ExCEEEd Orphan Distribution d.o.o.
Tel.: +36 70 612 7768

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

España

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

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

Polska

ExCEED Orphan Distribution d.o.o.
Tel.: +48 799 090 131

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.