

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

PROCYSBI 25 mg enterokapsler, harde
PROCYSBI 75 mg enterokapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

PROCYSBI 25 mg enterokapsel, hard

Hver harde enterokapsel inneholder 25 mg med cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

PROCYSBI 75 mg enterokapsel, hard

Hver harde enterokapsel inneholder 75 mg med cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterokapsel, hard.

PROCYSBI 25 mg enterokapsel, hard

Lyseblå harde kapsler, str. 3 (15,9 x 5,8 mm), påtrykt «25 mg» med hvitt blekk og en lyseblå hette påtrykt «PRO» logoen med hvitt blekk.

PROCYSBI 75 mg enterokapsel, hard

Lyseblå harde kapsler, str. 0 (21,7 x 7,6 mm), påtrykt «75 mg» med hvitt blekk og en mørkeblå hette påtrykt «PRO» logoen med hvitt blekk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

PROCYSBI er indisert for behandling av påvist nefropatisk cystinose. Cysteamin reduserer cystinakkumulering i enkelte celler (f.eks. leukocytter, muskel- og leverceller) hos pasienter med nefropatisk cystinose og forsinker utviklingen av nyresvikt når behandlingen påbegynnes på et tidlig stadium.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med PROCYSBI bør initieres under tilsyn av lege som har erfaring med behandling av cystinose.

Behandling med cysteamin må påbegynnes umiddelbart etter at diagnosen er bekreftet (dvs. økt leukocyttcystinnivå) for å oppnå maksimal effekt.

Dosering

Leukocyttcystinkonsentrasjonen kan for eksempel måles ved hjelp av en rekke forskjellige teknikker, for eksempel spesifikke leukocytanalysemetoder (f.eks. granulocytanalyse) eller den blandede leukocytanalysen med hver analyse som har forskjellige målverdier. Helsepersonell bør henvise til de analysespesifikke behandlingsmålene som leveres av individuelle testinglaboratorier når de tar avgjørelser vedrørende diagnose og PROCYSBI-dosering for cystinosepasienter. Som eksempel så er

målet med behandlingen å holde leukocyttcystinnivået under 1 nmol hemicystin/mg protein (når det måles ved bruk av den blandede leukocytanalysen) 30 min etter dosering. For pasienter som trenger en stabil dose av PROCYSBI, og som ikke har lett tilgang til en tilfredsstillende måling av leukocyttcystinnivået, er formålet med behandlingen å opprettholde en plasmacysteaminkonsentrasjon på $>0,1$ mg/l, 30 min etter dosering.

Målingstid: PROCYSBI skal administreres hver 12. time. Bestemmelsen av leukocyttcystinnivået og/eller plasmacysteamin må innhentes 12,5 timer etter kveldsdose dagen før, og derfor 30 minutter etter den påfølgende morgendosen blir gitt.

Pasienter som skifter fra harde kapsler med cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting

Pasienter med cystinose som tar cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting kan gå over til en total daglig dose med PROCYSBI som tilsvarer den tidligere totale daglige dosen med cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting. Total daglig dose skal deles på to og administreres hver 12. time. Maksimal anbefalt dose av cysteamin er $1,95$ g/m²/dag. Bruk av høyere doser enn $1,95$ g/m²/dag anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Pasienter som går over fra cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting til PROCYSBI skal få leukocyttcystinnivået målt i to uker, og deretter hver 3. måned for å vurdere optimal dose som beskrevet ovenfor.

Nylig diagnostiserte voksne pasienter

Nydiagnostiserte voksne pasienter bør starte med 1/6 til 1/4 av måldosen for vedlikehold av PROCYSBI. Måldosen for vedlikehold er $1,3$ g/m²/dag, fordelt på to doser, gitt hver 12. time (se under tabell 1). Dosen bør økes dersom det er tilstrekkelig toleranse og leukocyttcystinnivået forblir >1 nmol hemicystin/mg protein (når det måles ved bruk av den blandede leukocytanalysen). Maksimal anbefalt dose av cysteamin er $1,95$ g/m²/dag. Bruk av høyere doser enn $1,95$ g/m²/dag anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Målverdiene som er angitt i preparatomtalen, er innhentet ved å bruke den blandede leukocytanalysen. Det gjøres oppmerksom på at behandlingsmål for cystinmangel er analysespesifikke og forskjellige analyser har forskjellige behandlingsmål. Helsepersonell bør henwise til de analysespesifikke behandlingsmålene som leveres av individuelle testinglaboratorier.

Nylig diagnostisert pediatrisk populasjon

Måldosen for vedlikehold på $1,3$ gram/m²/dag kan tilnærmes i henhold til følgende tabell, som tar overflateområde samt vekt i betraktning.

Tabell 1: Anbefalt dose

Vekt i kilo	Anbefalt dose i mg Hver 12. time*
0–5	200
5–10	300
11–15	400
16–20	500
21–25	600
26–30	700
31–40	800
41–50	900
>50	1000

*Høyere dose kan være nødvendig for å oppnå målkonsentrasjonen for leukocyttcystin.

Bruk av høyere doser enn $1,95$ g/m²/dag anbefales ikke.

Glemte doser

Hvis en dose glemmes, skal den tas så snart som mulig. Hvis det er fire timer eller mindre til neste dose, skal den glemte dosen hoppes over, og den vanlige doseringsplanen gjenopptas. Det skal ikke tas dobbel dose.

Spesielle populasjoner

Pasienter med lav toleranse

Pasienter med lav toleranse kan fortsatt ha betydelig fordel hvis leukocyttcystinnivået er under 2 nmol hemicystin/mg protein (når det måles ved bruk av den blandede leukocyttanalysen). Cysteamindosen kan økes til maksimalt 1,95 g/m²/dag for å oppnå dette nivået. Dosen på 1,95 g/m²/dag med umiddelbar frisetting av cysteaminbitartrat har vært forbundet med økt forekomst av tilbaketrekning fra behandlingen på grunn av intoleranse og økt forekomst av bivirkninger. Hvis cysteamin i utgangspunktet er dårlig tolerert på grunn av gastrointestinale (GI) symptomer eller forbigående hudutslett, bør behandlingen midlertidig seponeres, deretter gjenopptas med en lavere dose og gradvis økes til riktig dose (se pkt. 4.4).

Dialyse eller post-transplanterte pasienter:

Erfaring viser at enkelte former for cysteamin iblant tolereres dårligere (dvs. fører til flere bivirkninger) hvis pasienten er på dialyse. Det anbefales å overvåke leukocyttcystinnivået nøye hos disse pasientene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig, men leukocyttcystinnivået bør overvåkes.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig, men leukocyttcystinnivået bør overvåkes.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Dette legemidlet kan gis ved å svelge kapslene hele eller ved at innholdet i kapselen (gastroresistente perler) strøs over mat eller gis gjennom en magesone.

Kapslene eller kapselinnholdet skal ikke knuses eller tygges.

Administrasjon sammen med mat

Cysteaminbitartrat kan gis med en syreholdig fruktjuice eller vann.

Cysteaminbitartrat bør ikke gis sammen med mat rik på fett eller proteiner, eller med frossen mat som iskrem. Pasienter bør konsekvent prøve å unngå måltider og meieriprodukter i minst én time før og én time etter PROCYSBI-dosering. Hvis faste i denne perioden ikke er mulig, er det akseptabelt å spise bare en liten mengde (~ 100 gram) mat (fortrinnsvis karbohydrater) i timen før og etter PROCYSBI-administrasjon. Det er viktig å dosere PROCYSBI i forhold til matinntak på en konsekvent og reproducerbar måte over tid (se pkt. 5.2).

Hos pediatriske pasienter der det er risiko for å sette i halsen, ca. 6 år og under, skal de harde kapslene åpnes og innholdet strøs over mat eller i væske som oppgitt i pkt. 6.6.

For instruksjoner om dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, enhver form for cysteamin (merkaptamin), eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Overfølsomhet overfor penicillamin.
- Amming.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk av høyere doser enn 1,95 g/m²/dag anbefales ikke (se pkt. 4.2).

Det er ikke påvist at peroral cysteamin forebygger avsetning av cystinkrystaller i øynene. Dersom cysteamin øyedråper brukes for denne indikasjon, bør denne behandlingen fortsette.

Hvis graviditet blir påvist eller planlegges, bør behandlingen revurderes nøye og pasienten må informeres om den mulige teratogene risikoen forbundet med cysteamin (se pkt. 4.6).

Hele PROCYSBI-kapsler skal ikke gis til barn under ca. 6 år på grunn av faren for at kapslene setter seg fast i halsen (se pkt. 4.2).

Dermatologisk

Det har vært rapporter om alvorlige hudskader hos pasienter behandlet med høye doser av cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting eller andre cysteaminsalter som har reagert på dosereduksjon av cysteamin. Leger bør rutinemessig overvåke hud og beinvevet hos pasienter som får cysteamin.

Hvis hud- eller beinabnormiteter opptrer, skal dosen med cysteamin reduseres eller stoppes. Behandling kan gjenopptas ved en lavere dose under tett oppfølging, og deretter sakte titreres til riktig terapeutisk dose (se pkt. 4.2). Hvis et alvorlig hudutslett utvikler seg, som erythema multiforme bullosa eller toksisk epidermal nekrolyse, skal ikke cysteamin readministreres (se pkt. 4.8.).

Gastrointestinalt

Gastrointestinal sårdannelse og blødninger er rapportert hos pasienter som får cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting. Leger bør være oppmerksomme på tegn på sår og blødning og skal informere pasienter og/eller foresatte om tegn og symptomer på alvorlig gastrointestinal toksisitet, og hva man må gjøre hvis de oppstår.

Gastrointestinale symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi og magesmerter har vært forbundet med cysteamin.

Strikturer i det ileocøkale området og tykktarmen (fibroserende kolonopati) ble først beskrevet hos pasienter med cystisk fibrose som ble gitt høye doser av pankreasenzymen i form av tabletter med et enterisk belegg av metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1), et av hjelpestoffene i PROCYSBI. Som en forholdsregel bør mindre vanlige symptomer fra magen eller endringer i symptomer fra magen vurderes medisinsk for å utelukke muligheten for fibroserende kolonopati.

Sentralnervesystemet (CNS)

Sentralnervesymptomer som anfall, letargi, somnolens (tretthet), depresjon og encefalopati har vært forbundet med cysteamin. Hvis sentralnervesymptomer oppstår, bør pasienten vurderes nøye og dosen justeres etter behov. Pasienter bør ikke involvere seg i potensielt farlige aktiviteter inntil effekten av cysteamin på mental yteevne er kjent (se pkt. 4.7).

Leukopeni og unormal leverfunksjon

Cysteamin har tidvis vært forbundet med reversibel leukopeni og unormal leverfunksjon. Derfor bør blodverdier og leverfunksjon overvåkes.

Benign intrakraniell hypertensjon

Det har vært rapporter om benign intrakraniell hypertensjon (eller pseudotumor cerebri (PTC)) og/eller papillødem forbundet med behandling med cysteaminbitartrat som har blitt bedre med diuretikabehandling (erfaring etter markedsføring med cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting). Leger bør be pasientene rapportere alle følgende symptomer: hodepine, øresus, svimmelhet, kvalme, dobbeltsyn, tåkesyn, tap av syn, smerte bak øyet eller smerter ved øyebevegelser. En periodisk

syndromundersøkelse er nødvendig for å identifisere denne tilstanden tidlig, og behandling til rett tid bør gis når det skjer for å unngå synstap.

PROCYSBI inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det kan ikke utelukkes at cysteamin er en klinisk relevant induktor av CYP-enzymene, hemmer av P-gp og BCRP på intestinalt nivå og hemmer av leveropptakstransportører (OATP1B1, OATP1B3 og OCT1).

Samtidig inntak av elektrolytt og mineralerstatning

Cysteamin kan administreres sammen med elektrolytt- (unntatt bikarbonat) og mineraltilskudd som er nødvendige for å behandle Fanconis syndrom, og også sammen med D-vitaminer og tyreoidhormoner. Bikarbonat bør gis minst en time før eller en time etter PROCYSBI å unngå potensiell tidlig frisetting av cysteamin.

Indometacin og cysteamin har vært gitt samtidig til enkelte pasienter. Hos nyretransplanterte pasienter har behandlinger mot avstøtning vært brukt samtidig med cysteamin.

Samtidig administrasjon av protonpumpehemmeren omeprazol og PROCYSBI *in vivo* viste ingen effekt på cysteaminbitartrateksponering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal informeres om risikoen for teratogenitet og rådes til å bruke en adekvat prevensjonsmetode under behandlingsforløpet. En negativ graviditetstest skal bekreftes før behandlingen starter.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av cysteamin hos gravide kvinner. I dyrestudier er det vist reproduksjonstoksisitet, deriblant teratogenese (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent. Konsekvensen av ubehandlet cystinose for graviditet er også ukjent. Cysteaminbitartrat skal derfor ikke brukes under graviditet, spesielt ikke under første trimester, hvis ikke strengt nødvendig (se pkt. 4.4).

Hvis graviditet blir påvist eller planlegges, bør behandlingen overveies nøye.

Amming

Graden av cysteamin-utskillelse i morsmelk er ukjent. På grunn av resultatene fra dyrestudier hos diende hunner og nyfødt avkom (se pkt. 5.3) er imidlertid amming kontraindisert hos kvinner som tar PROCYSBI (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Azoospermi er rapportert hos mannlige cystinose-pasienter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cysteamin har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Cysteamin kan forårsake døsighet. Ved behandlingsstart bør ikke pasienten involvere seg i aktiviteter som kan være farlig, før legemidlets virkning på den enkelte pasient er klarlagt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

For formuleringen med umiddelbar frisetting av cysteaminbitartrat, kan ca. 35 % av pasientene forventes å oppleve bivirkninger. De omfatter hovedsakelig fordøyelseskanalen og sentralnervesystemet. Dersom slike bivirkninger opptrer ved begynnelsen av cysteaminbehandling, kan midlertidig seponering og deretter gradvis gjenopptagelse av behandlingen bidra til å bedre toleransen.

I kliniske studier med friske frivillige var de hyppigste bivirkningene svært vanlige GI-symptomer (16 %) og primært oppstått som enkeltstående episoder som var milde eller moderate i alvorlighetsgrad. Bivirkningsprofilen for friske personer var lik bivirkningsprofilen hos pasienter i forhold til GI-lidelser (diaré og abdominalsmerter).

Tabell over bivirkninger

Frekvensen til bivirkningene er definert på følgende måte: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad:

Tabell 2: Bivirkninger

MedDRA-organklassesystem	Frekvens: Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige: Leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige: Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige: Anoreksi
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige: Nervøsitet, hallusinasjon
Nevrologiske sykdommer	Vanlige: Hodepine, encefalopati
	Mindre vanlige: Somnolens, konvulsjoner
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige: Oppkast, kvalme, diare
	Vanlige: Abdominalsmerte, dårlig ånde, dyspepsi, gastroenteritt
	Mindre vanlige: Gastrointestinale sår
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige: Unormal hudlukt, utslett
	Mindre vanlige: Hårfargeendringer, hudstria, skjør hud (molluskoid pseudotumor på albuer)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige: Leddhyperestensjon, beinsmerter, genu valgum, osteopeni, kompresjonsfrakturer, skoliose
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige: Nefrotisk syndrom
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige: Letargi, feber
	Vanlige: Asteni
Undersøkelser	Vanlige: Unormale leverfunksjonstester

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kliniske studieerfaringer med PROCYSBI

I kliniske studier som sammenligner PROCYSBI med cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting, viste en tredjedel av pasientene svært vanlige GI-lidelser (kvalme, oppkast, abdominalsmerter). Vanlige nevrologiske lidelser (hodepine, somnolens og letargi) og vanlige allmenne lidelser (asteni) ble også sett.

Erfaring etter markedsføring med cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting

Benign intrakraniell hypertensjon (eller pseudotumor cerebri (PTC)) med papillødem, hudskader, molluskoide pseudotumorer, hudstria, hudskjørhet, hyperekstensjon i ledd, beinsmerter, genu valgum, osteopeni, kompresjonsfrakturer og skoliose er rapportert i forbindelse med cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting (se pkt. 4.4).

To tilfeller av nefrotisk syndrom er rapportert innen 6 måneder etter oppstart av behandling med progressiv bedring etter seponering av behandlingen. Histologi viste en membranøs glomerulonefritt av en renal allograft i ett tilfelle, og interstitiell nefritt pga. overfølsomhet i det andre.

Noen få tilfeller av Ehlers-Danlos-lignende syndrom på albuene er blitt rapportert hos barn som har fått kronisk behandling med høye doser av forskjellige formuleringer av cysteamin (cysteaminklorhydrat eller cystamin eller cysteaminbitartrat) stort sett over den maksimale dosen 1,95 g/m²/dag. I noen tilfeller ble disse hudlesjonene forbundet med hudstria, og beinlesjoner ble først ble oppdaget ved røntgenundersøkelse. Beinsykdommer som ble rapportert var genu valgum, smerter og hyperekstensjon av ledd, osteopeni, kompresjonsfrakturer og skoliose. I de få tilfellene hvor histopatologisk undersøkelse av huden ble utført, indikerte resultatene angioendoteliomatose. En pasient døde senere av akutt cerebral iskemi med utpreget vaskulopati. Hos noen pasienter gikk hudlesjonene på albuene tilbake etter dosereduksjon av cysteamin med umiddelbar frisetting (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering av cysteamin kan forårsake progressiv letargi.

I tilfelle overdose bør respirasjons- og hjerte/karsystem gis tilpasset behandling. Det finnes intet kjent antidot. Det er ikke kjent om cysteamin lar seg fjerne ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, aminosyrer og derivativer, ATC-kode: A16AA04.

Cysteamin er det enkleste, stabile aminotiol og et nedbrytningsprodukt av aminosyren cystein. Cysteamin deltar med lysosomene i en tioldisulfid-utvekslingsreaksjon som konverterer cystin til cystein og cystein-cysteamin-blandet disulfid, som begge kan gå ut av lysosomer i pasienter med cystinose.

Normale individer og personer heterozygote for cystinose har henholdsvis leukocyttcystinnivåer på <0,2 og vanligvis under 1 nmol hemicystin/mg protein når det måles ved bruk av den blandede leukocyttanalysen. Personer med cystinose har forhøyede leukocyttcystinnivåer over 2 nmol hemicystin/mg protein.

Leukocyttcystinnivået overvåkes hos disse pasientene for å fastslå tilstrekkelig dosering, og nivåene blir målt 30 minutter etter dosering ved behandling med PROCYSBI.

En avgjørende fase 3 randomisert, crossover PK og PD studie (som også var den første randomiserte studien med cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting), viste at pasienter i steady-state tilstand som fikk PROCYSBI hver 12. time (Q12H), opprettholdt en tilsvarende reduksjon av leukocyttcystinnivået sammenlignet med cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting hver 6. time (Q6H). Førtitre (43) pasienter ble randomisert; tjuesju (27) barn (i alderen 6 til 12 år), femten (15) ungdommer (alder 12 til 21 år) og en (1) voksen med cystinose og med nativ nyrefunksjon basert på en estimert glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) (korrigert for kroppsoverflate) >30 ml/minutt/1,73 m² var randomisert. Av de førtitre (43) pasientene trakk to (2) søsken seg ved slutten av den første crossover-perioden, på grunn av et tidligere planlagt kirurgisk inngrep hos den ene (1) av dem, førtien (41) pasienter fullførte protokollen. To (2) pasienter ble ekskludert fra per-protokollanalysen fordi deres leukocyttcystinnivå økte til over 2 nmol hemicystin/mg protein i behandlingsperioden med cysteamin med umiddelbar frisetting. Trettini (39) pasienter ble inkludert i den endelige primære per-protokoll-effektanalysen.

Tabell 3: Sammenligning av leukocyttcystinnivået etter administrering av cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting og PROCYSBI

Per-Protokoll (PP) populasjon (N=39)		
	Cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting	PROCYSBI
Leukocyttcystinnivå (LS Gjennomsnitt ± SE) i nmol hemicystin/mg protein*	0,44 ± 0,05	0,51 ± 0,05
Behandlingseffekt (LS Gjennomsnitt ± SE; 95,8 % KI; p-verdi)	0,08 ± 0,03; 0,01 til 0,15; <0,0001	
Alle evaluerbare pasienter (ITT) populasjon (N=41)		
	Cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting	PROCYSBI
Leukocyttcystinnivå (LS Gjennomsnitt ± SE) i nmol hemicystin/mg protein*	0,74 ± 0,14	0,53 ± 0,14
Behandlingseffekt (LS Gjennomsnitt ± SE; 95,8 % KI; p-verdi)	-0,21 ± 0,14; -0,48 til 0,06; <0,001	

*Når det måles ved bruk av den blandede leukocyttanalysen

Førti av førtien (40/41) av pasientene som fullførte den pivotale fase 3-studien, ble innlemmet i en prospektiv studie med PROCYSBI som ble holdt åpen så lenge som PROCYSBI ikke kunne bli foreskrevet av deres behandlende lege. I denne studien var leukocyttcystinnivået, når det måles ved bruk av den blandede leukocyttanalysen, alltid i gjennomsnitt under optimal kontroll ved <1 nmol hemicystin/mg protein. Den estimerte glomerulære filtrasjonshastigheten (eGFR) endret seg ikke for studiepopulasjonen over tid.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Den relative biotilgjengelighet er omtrent 125 % sammenlignet med cysteamin med umiddelbar frisetting.

Matinntak reduserer opptaket av PROCYSBI ved 30 minutter pre-dose (ca. 35 % reduksjon i eksponering) og ved 30 minutter postdose (ca. 16 eller 45 % reduksjon i eksponering for henholdsvis intakte og åpne kapsler). Matinntak to timer etter administrering påvirker ikke absorpsjon av PROCYSBI.

Distribusjon

In vitro plasmaproteinbinding av cysteamin, primært til albumin, er ca. 54 % og uavhengig av plasmakonsentrasjon i det terapeutiske området.

Biotransformasjon

Utskillelsen av uendret cysteamin i urin har vist seg å ligge mellom 0,3 % og 1,7 % av den totale daglige dosen hos fire pasienter, og mesteparten av cysteamin blir utskilt som sulfat.

In vitro data antyder at cysteaminbitartrat sannsynligvis metaboliseres av flere CYP-enzymmer, inkludert CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, og CYP2E1. CYP2A6 og CYP3A4 var ikke involvert i metabolismen av cysteaminbitartrat under forsøksforhold.

Eliminasjon

Den terminale halveringstiden for cysteaminbitartrat er ca. 4 timer.

Cysteaminbitartrat hemmer ikke CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4 *in vitro*.

In vitro: Cysteaminbitartrat er et substrat av P-gp og OCT2, men ikke et substrat av BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 og OCT1. Cysteaminbitartrat ikke er en hemmer av OAT1, OAT3 og OCT2.

Spesielle populasjoner

Farmakokinetikken til cysteaminbitartrat har ikke blitt studert hos særskilte pasientgrupper.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I gentoksisitetsstudier publisert for cysteamin er induksjon av kromosomavvik i kulturer av eukaryotiske cellelinjer påvist. Spesifikke studier med cystamin viste verken mutagene effekter ved Ames test eller klasiogene effekter ved mikronukleus test på mus.

En bakteriell revers mutasjonsprøvningsstudie («Ames test») ble utført med cysteaminbitartrat brukt i PROCYSBI og cysteaminbitartrat og viste ingen mutagene effekter i denne testen.

Reproduksjonsstudier har vist embryoføtal toksisk effekt (resorpsjon og tap etter implantasjon) hos rotter ved en dose på 100 mg/kg/dag og hos kaniner som fikk 50 mg/kg/dag. Teratogen effekt er beskrevet i rotter når cysteamin er administrert i løpet av den organdannende perioden ved en dosering på 100 mg/kg/dag.

Dette tilsvarer 0,6 g/m²/dag i en rotte, som er noe mindre enn den anbefalte vedlikeholdsdosen av cysteamin, dvs. 1,3 g/m²/dag. Redusert fertilitet ble observert i rotter ved 375 mg/kg/dag, og kroppsvektøkning ble forsinket ved denne dosen. Ved denne dosen ble vektøkning og overlevelse av avkom under diing også redusert. Høye doser cysteamin svekker evnen hos diegivende dyremødre til å gi avkommet mat. Enkeldoser av legemidlet hemmet prolaktinutskillelse hos dyr.

Administrasjon av cysteamin hos nyfødte rotter induserte katarakt.

Høye doser av cysteamin, gitt enten peroralt eller parenteralt, gir duodenalsår i rotter og mus, men ikke hos aper. Forsøksbehandling med legemidlet forårsaker somastatinmangel i flere dyrearter. Det er ikke kjent hvilke konsekvenser dette kan ha for klinisk bruk av legemidlet.

Det har ikke vært gjennomført karsinogenitetsstudier med harde enterokapsler med cysteaminbitartrat.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1)
HyPromellose
Talkum
TrietylSitrAt
Natriumlaurylsulfat

Kapselskall:

Gelatin
Titandioksid (E171)
Indigokarmin (E132)

Trykkfarge:

Skjellakk
Povidon K-17
Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år
Holdbarhet ved bruk: 30 dager

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.
Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot lys og fuktighet.
Etter anbrudd, oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PROCYSBI 25 mg enterokapsel, hard

50 ml hvit HDPE-boks som inneholder 60 harde enterokapsler med en 2-i-1 tørkemiddelsylinder og en oksygenabsorpsjonsmiddelsylinder, med en barnesikret lukkeanordning av polypropylen.
Hver boks inneholder to plastsylindre for ekstra beskyttelse mot fuktighet og luft.
La de to sylindrene være i hver sin boks ved bruk av boksen. Sylindrene kan kastes med boksen etter bruk.

PROCYSBI 75 mg enterokapsel, hard

400 ml hvit HDPE-boks som inneholder 250 harde enterokapsler med en 2-i-1 tørkemiddelsylindrer og to oksygenabsorpsjonsmiddelsylindrer, med en barnesikret lukkeanordning av polypropylen.

Hver boks inneholder tre plastsylindrer for ekstra beskyttelse mot fuktighet og luft.

La de tre sylindrene være i hver sin boks ved bruk av boksen. Sylindrene kan kastes med boksen etter bruk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Håndtering

Strø på mat

Kapsler for enten morgen- eller kveldsdose åpnes og innholdet strøs på ca. 100 gram eplemos eller fruktsyltetøy. Rør innholdet forsiktig inn i den bløte maten for å få en blanding av cysteamingranulat og mat. Hele mengden med blanding skal spises. Dette kan bli etterfulgt av 250 ml av en egnet syreholdig væske – fruktjuice (som appelsinjuice eller enhver syrlig fruktjuice) eller vann. Blandingen skal spises innen 2 timer etter at den er tilberedt, og den kan være nedkjølt fra tidspunktet for tilberedning til tidspunktet for administrering.

Administrering via sonde

Kapsler for enten morgen- eller kveldsdose åpnes og innholdet strøs på ca. 100 gram eplemos eller fruktsyltetøy. Rør innholdet forsiktig inn i den bløte maten for å få en blanding av cysteamingranulat og myk mat. Blandingen skal deretter gis via gastrostomisonde, neselsonde eller gastro-jejunostomisonde ved bruk av en sprøyte med kateterspiss. Før administrering av PROCYSBI: Åpne porten på G-sondeknappen og fest ernæringssonden. Skyll med 5 ml vann for å sikre at knappen er åpen. Trekk blandingen opp i sprøyten. Det anbefales å bruke en sprøyte med kateterspiss med en rett- eller bolus-ernæringssonde med maksimalt 60 ml blandingsvolum.. Plasser åpningen på sprøyten med PROCYSBI/eplemos/fruktsyltetøyblanding, inn i åpningen på ernæringssonden og fyll den helt med blandingen: Ved å trykke forsiktig på sprøyten og holde ernæringssonden horisontalt under administrering kan tilstoppingsproblemer unngås. Det anbefales også å bruke bløt mat som eplemos eller fruktsyltetøy og en tilførselshastighet på ca. 10 ml hvert 10. sekund til sprøyten er helt tom for å unngå tilstopping. Gjenta trinnene over til all blandingen er gitt. Etter administrering av PROCYSBI, trekk 10 ml fruktjuice eller vann opp i en annen sprøyte og skyll G-sonden for å sikre at blandingen av eplemos/fruktsyltetøy og granulat ikke sitter fast i G-sonden.

Blandingen skal tilføres innen 2 timer etter at den er tilberedt, og den kan være nedkjølt fra tidspunktet for tilberedning til tidspunktet for administrering. Rester av blandingen skal ikke spares.

Strø i appelsinjuice eller annen syreholdig fruktjuice eller vann

Kapsler for enten morgen- eller kveldsdose åpnes og innholdet strøs i 100 til 150 ml syreholdig fruktjuice eller vann. Alternativer for administrering gis nedenfor:

- Alternativ 1/sprøyte: Bland forsiktig i 5 minutter og trekk deretter blandingen med cysteamingranulat og syreholdig fruktjuice eller vann opp i en doseringssprøyte.
- Alternativ 2/kopp: Bland forsiktig i 5 minutter i en kopp eller rist forsiktig i 5 minutter i en kopp med lokk (for eksempel tutekopp). Drikk blandingen med cysteamingranulat og syreholdig fruktjuice eller vann.

Blandingen skal drikkes innen 30 minutter etter at den er tilberedt, og den kan være nedkjølt fra tidspunktet for tilberedning til tidspunktet for administrering.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.09.2013
Dato for siste fornyelse: 26.07.2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

PROCYSBI 75 mg enterogranulat
PROCYSBI 300 mg enterogranulat

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

PROCYSBI 75 mg enterogranulat

Hver dosepose inneholder 75 mg med cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

PROCYSBI 300 mg enterogranulat

Hver dosepose inneholder 300 mg med cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterogranulat

Hvitt til offwhite granulat.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

PROCYSBI er indisert for behandling av påvist nefropatisk cystinose. Cysteamin reduserer cystinakkumulering i enkelte celler (f.eks. leukocytter, muskel- og leverceller) hos pasienter med nefropatisk cystinose og forsinker utviklingen av nyresvikt når behandlingen påbegynnes på et tidlig stadium.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med PROCYSBI bør initieres under tilsyn av lege som har erfaring med behandling av cystinose.

Behandling med cysteamin må påbegynnes umiddelbart etter at diagnosen er bekreftet (dvs. økt leukocyttcystinnivå) for å oppnå maksimal effekt.

Dosering

Leukocyttcystinkonsentrasjonen kan for eksempel måles ved hjelp av en rekke forskjellige teknikker, for eksempel spesifikke leukocyt analysemetoder (f.eks. granulocytanalyse) eller den blandede leukocytanalysen med hver analyse som har forskjellige målverdier. Helsepersonell bør henvise til de analyse-spesifikke behandlingsmålene som leveres av individuelle testinglaboratorier når de tar avgjørelser vedrørende diagnose og PROCYSBI-dosering for cystinosepasienter. Som eksempel så er målet med behandlingen å holde leukocyttcystinnivået under 1 nmol hemicystin/mg protein (når det måles ved bruk av den blandede leukocytanalysen) 30 min etter dosering. For pasienter som trenger en stabil dose av PROCYSBI, og som ikke har lett tilgang til en tilfredsstillende måling av leukocyttcystinnivået, er formålet med behandlingen å opprettholde en plasmacysteamin konsentrasjon på $>0,1$ mg/l, 30 min etter dosering.

Målingstid: PROCYSBI skal administreres hver 12. time. Bestemmelsen av leukocyttcystinnivået og/eller plasmacysteamin må innhentes 12,5 timer etter kveldsdosen dagen før, og derfor 30 minutter etter den påfølgende morgendosen blir gitt.

Pasienter som skifter fra harde kapsler med cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting

Pasienter med cystinose som tar cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting kan gå over til en total daglig dose med PROCYSBI som tilsvarer den tidligere totale daglige dosen med cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting. Total daglig dose skal deles på to og administreres hver 12. time. Maksimal anbefalt dose av cysteamin er 1,95 g/m²/dag. Bruk av høyere doser enn 1,95 g/m²/dag anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Pasienter som går over fra cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting til PROCYSBI skal få leukocyttcystinnivået målt i to uker, og deretter hver 3. måned for å vurdere optimal dose som beskrevet ovenfor.

Nylig diagnostiserte voksne pasienter

Nydiagnostiserte voksne pasienter bør starte med 1/6 til 1/4 av måldosen for vedlikehold av PROCYSBI. Måldosen for vedlikehold er 1,3 g/m²/dag, fordelt på to doser, gitt hver 12. time (se under tabell 1). Dosen bør økes dersom det er tilstrekkelig toleranse og leukocyttcystinnivået forblir >1 nmol hemicystin/mg protein (når det måles ved bruk av den blandede leukocyttanalysen). Maksimal anbefalt dose av cysteamin er 1,95 g/m²/dag. Bruk av høyere doser enn 1,95 g/m²/dag anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Målverdiene som er angitt i preparatomtalen, er innhentet ved å bruke den blandede leukocyttanalysen. Det gjøres oppmerksom på at behandlingsmål for cystinmangel er analysespesifikke og forskjellige analyser har forskjellige behandlingsmål. Helsepersonell bør henvise til de analysespesifikke behandlingsmålene som leveres av individuelle testlaboratorier.

Nylig diagnostisert pediatrik populasjon

Måldosen for vedlikehold på 1,3 gram/m²/dag kan tilnærmes i henhold til følgende tabell, som tar overflateområde samt vekt i betraktning.

Tabell 1: Anbefalt dose

Vekt i kilo	Anbefalt dose i mg Hver 12. time*
0–5	200
5–10	300
11–15	400
16–20	500
21–25	600
26–30	700
31–40	800
41–50	900
>50	1000

*Høyere dose kan være nødvendig for å oppnå målkonsentrasjonen for leukocyttcystin. Bruk av høyere doser enn 1,95 g/m²/dag anbefales ikke.

For å nå måldose for vedlikehold kan bruk av PROCYSBI 25 mg harde enterokapsler vurderes.

Glemte doser

Hvis en dose glemmes, skal den tas så snart som mulig. Hvis det er fire timer eller mindre til neste dose, skal den glemte dosen hoppes over, og den vanlige doseringsplanen gjenopptas. Det skal ikke tas dobbel dose.

Spesielle populasjoner

Pasienter med lav toleranse

Pasienter med lav toleranse kan fortsatt ha betydelig fordel hvis leukocyttcystinnivået er under 2 nmol hemicystin/mg protein (når det måles ved bruk av den blandede leukocyttanalysen). Cysteamindosen kan økes til maksimalt 1,95 g/m²/dag for å oppnå dette nivået. Dosen på 1,95 g/m²/dag med

umiddelbar frisetting av cysteaminbitartrat har vært forbundet med økt forekomst av tilbaketrekning fra behandlingen på grunn av intoleranse og økt forekomst av bivirkninger. Hvis cysteamin i utgangspunktet er dårlig tolerert på grunn av gastrointestinale (GI) symptomer eller forbigående hudutslett, bør behandlingen midlertidig seponeres, deretter gjenopptas med en lavere dose og gradvis økes til riktig dose (se pkt. 4.4).

Dialyse eller post-transplanterte pasienter:

Erfaring viser at enkelte former for cysteamin iblant tolereres dårligere (dvs. fører til flere bivirkninger) hvis pasienten er på dialyse. Det anbefales å overvåke leukocyttcystinnivået nøye hos disse pasientene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig, men leukocyttcystinnivået bør overvåkes.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig, men leukocyttcystinnivået bør overvåkes.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Dette legemidlet kan gis ved å åpne doseposen og strø doseposens innhold (gastroresistente perler) over mat eller drikke eller gi det gjennom en magesone.

Granulatet skal ikke knuses eller tygges, da dette skader enterodrasjeringen.

Administrasjon sammen med mat

Cysteaminbitartrat kan gis med en syreholdig fruktjuice eller vann.

Cysteaminbitartrat bør ikke gis sammen med mat rik på fett eller proteiner, eller med frossen mat som iskrem. Pasienter bør konsekvent prøve å unngå måltider og meieriprodukter i minst én time før og én time etter PROCYSBI-dosering. Hvis faste i denne perioden ikke er mulig, er det akseptabelt å spise bare en liten mengde (~ 100 gram) mat (fortrinnsvis karbohydrater) i timen før og etter PROCYSBI-administrasjon. Det er viktig å dosere PROCYSBI i forhold til matinntak på en konsekvent og reproducerbar måte over tid (se pkt. 5.2).

Hos pediatrike pasienter der det er risiko for å sette i halsen, ca. 6 år og under, skal de harde kapslene åpnes og innholdet strøs over mat eller i væske som oppgitt nedenfor.

—

For instruksjoner om dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, enhver form for cysteamin (merkaptamin), eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Overfølsomhet overfor penicillamin.
- Amming.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk av høyere doser enn 1,95 g/m²/dag anbefales ikke (se pkt. 4.2).

Det er ikke påvist at peroral cysteamin forebygger avsetning av cystinkrystaller i øynene. Dersom cysteamin øyedråper brukes for denne indikasjon, bør denne behandlingen fortsette.

Hvis graviditet blir påvist eller planlegges, bør behandlingen revurderes nøye og pasienten må informeres om den mulige teratogene risikoen forbundet med cysteamin (se pkt. 4.6).

Dermatologisk

Det har vært rapporter om alvorlige hudskader hos pasienter behandlet med høye doser av cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting eller andre cysteaminsalter som har reagert på dosereduksjon av cysteamin. Leger bør rutinemessig overvåke hud og beinvevet hos pasienter som får cysteamin.

Hvis hud- eller beinabnormiteter opptrer, skal dosen med cysteamin reduseres eller stoppes. Behandling kan gjenopptas ved en lavere dose under tett oppfølging, og deretter sakte titreres til riktig terapeutisk dose (se pkt. 4.2). Hvis et alvorlig hudutslett utvikler seg, som erythema multiforme bullosa eller toksisk epidermal nekrolyse, skal ikke cysteamin readministreres (se pkt. 4.8.).

Gastrointestinalt

Gastrointestinal sårdannelse og blødninger er rapportert hos pasienter som får cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting. Leger bør være oppmerksomme på tegn på sår og blødning og skal informere pasienter og/eller foresatte om tegn og symptomer på alvorlig gastrointestinal toksisitet, og hva man må gjøre hvis de oppstår.

Gastrointestinale symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi og magesmerter har vært forbundet med cysteamin.

Strikturer i det ileocøkale området og tykktarmen (fibroserende kolonopati) ble først beskrevet hos pasienter med cystisk fibrose som ble gitt høye doser av pankreasenzymer i form av tabletter med et enterisk belegg av metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1), et av hjelpestoffene i PROCYSBI. Som en forholdsregel bør mindre vanlige symptomer fra magen eller endringer i symptomer fra magen vurderes medisinsk for å utelukke muligheten for fibroserende kolonopati.

Sentralnervesystemet (CNS)

Sentralnervesymptomer som anfall, letargi, somnolens (tretthet), depresjon og encefalopati har vært forbundet med cysteamin. Hvis sentralnervesymptomer oppstår, bør pasienten vurderes nøye og dosen justeres etter behov. Pasienter bør ikke involvere seg i potensielt farlige aktiviteter inntil effekten av cysteamin på mental yteevne er kjent (se pkt. 4.7).

Leukopeni og unormal leverfunksjon

Cysteamin har tidvis vært forbundet med reversibel leukopeni og unormal leverfunksjon. Derfor bør blodverdier og leverfunksjon overvåkes.

Benign intrakraniell hypertensjon

Det har vært rapporter om benign intrakraniell hypertensjon (eller pseudotumor cerebri (PTC)) og/eller papillødem forbundet med behandling med cysteaminbitartrat som har blitt bedre med diuretikabehandling (erfaring etter markedsføring med cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting). Leger bør be pasientene rapportere alle følgende symptomer: hodepine, øresus, svimmelhet, kvalme, dobbeltsyn, tåkesyn, tap av syn, smerte bak øyet eller smerter ved øyebevegelser. En periodisk synsundersøkelse er nødvendig for å identifisere denne tilstanden tidlig, og behandling til rett tid bør gis når det skjer for å unngå synstap.

PROCYSBI inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det kan ikke utelukkes at cysteamin er en klinisk relevant induktor av CYP-enzymmer, hemmer av P-gp og BCRP på intestinalt nivå og hemmer av leveropptaktransportører (OATP1B1, OATP1B3 og OCT1).

Samtidig inntak av elektrolytt og mineralerstatning

Cysteamin kan administreres sammen med elektrolytt- (unntatt bikarbonat) og mineraltilskudd som er nødvendige for å behandle Fanconis syndrom, og også sammen med D-vitaminer og tyreoidhormoner. Bikarbonat bør gis minst en time før eller en time etter PROCYSBI å unngå potensiell tidlig frisetting av cysteamin.

Indometacin og cysteamin har vært gitt samtidig til enkelte pasienter. Hos nyretransplanterte pasienter har behandlinger mot avstøtning vært brukt samtidig med cysteamin.

Samtidig administrasjon av protonpumpehemmeren omeprazol og PROCYSBI *in vivo* viste ingen effekt på cysteaminbitarateksponering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal informeres om risikoen for teratogenitet og rådes til å bruke en adekvat prevensjonsmetode under behandlingsforløpet. En negativ graviditetstest skal bekreftes før behandlingen starter.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av cysteamin hos gravide kvinner. I dyrestudier er det vist reproduksjonstoksisitet, deriblant teratogenese (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent. Konsekvensen av ubehandlet cystinose for graviditet er også ukjent. Cysteaminbitartrat skal derfor ikke brukes under graviditet, spesielt ikke under første trimester, hvis ikke strengt nødvendig (se pkt. 4.4).

Hvis graviditet blir påvist eller planlegges, bør behandlingen overveies nøye.

Amming

Graden av cysteamin-utskillelse i morsmelk er ukjent. På grunn av resultatene fra dyrestudier hos diende hunner og nyfødt avkom (se pkt. 5.3) er imidlertid amming kontraindisert hos kvinner som tar PROCYSBI (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Azoospermi er rapportert hos mannlige cystinose-pasienter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cysteamin har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Cysteamin kan forårsake døsighet. Ved behandlingsstart bør ikke pasienten involvere seg i aktiviteter som kan være farlig, før legemidlets virkning på den enkelte pasient er klarlagt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

For formuleringen med umiddelbar frisetting av cysteaminbitartrat, kan ca. 35 % av pasientene forventes å oppleve bivirkninger. De omfatter hovedsakelig fordøyelseskanalen og sentralnervesystemet. Dersom slike bivirkninger opptrer ved begynnelsen av cysteaminbehandling, kan midlertidig seponering og deretter gradvis gjenopptagelse av behandlingen bidra til å bedre toleransen.

I kliniske studier med friske frivillige var de hyppigste bivirkningene svært vanlige GI-symptomer (16 %) og primært oppstått som enkeltstående episoder som var milde eller moderate i alvorlighetsgrad. Bivirkningsprofilen for friske personer var lik bivirkningsprofilen hos pasienter i forhold til GI-lidelser (diaré og abdominalsmerter).

Tabell over bivirkninger

Frekvensen til bivirkningene er definert på følgende måte: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad:

Tabell 2: Bivirkninger

MedDRA-organklasser	Frekvens: Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige: Leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige: Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige: Anoreksi
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige: Nervøsitet, hallusinasjon
Nevrologiske sykdommer	Vanlige: Hodepine, encefalopati
	Mindre vanlige: Somnolens, konvulsjoner
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige: Oppkast, kvalme, diare
	Vanlige: Abdominalsmerte, dårlig ånde, dyspepsi, gastroenteritt
	Mindre vanlige: Gastrointestinale sår
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige: Unormal hudlukt, utslett
	Mindre vanlige: Hårfargeendringer, hudstria, skjør hud (molluskoid pseudotumor på albuer)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige: Leddhyperkstensjon, beinsmerter, genu valgum, osteopeni, kompresjonsfrakturer, skoliose
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige: Nefrotisk syndrom
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige: Letargi, feber
	Vanlige: Asteni
Undersøkelser	Vanlige: Unormale leverfunksjonstester

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kliniske studieerfaringer med PROCYSBI

I kliniske studier som sammenligner PROCYSBI med cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting, viste en tredjedel av pasientene svært vanlige GI-lidelser (kvalme, oppkast, abdominalsmerter). Vanlige nevrologiske lidelser (hodepine, somnolens og letargi) og vanlige allmenne lidelser (asteni) ble også sett.

Erfering etter markedsføring med cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting

Benign intrakraniell hypertensjon (eller pseudotumor cerebri (PTC)) med papillødem, hudskader, molluskoide pseudotumorer, hudstria, hudskjørhet, hyperekstensjon i ledd, beinsmerter, genu valgum, osteopeni, kompresjonsfrakturer og skoliose er rapportert i forbindelse med cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting (se pkt. 4.4).

To tilfeller av nefrotisk syndrom er rapportert innen 6 måneder etter oppstart av behandling med progressiv bedring etter seponering av behandlingen. Histologi viste en membranøs glomerulonefritt av en renal allograft i ett tilfelle, og interstitiell nefritt pga. overfølsomhet i det andre.

Noen få tilfeller av Ehlers-Danlos-lignende syndrom på albuene er blitt rapportert hos barn som har fått kronisk behandling med høye doser av forskjellige formuleringer av cysteamin (cysteaminklorhydrat eller cystamin eller cysteaminbitartrat) stort sett over den maksimale dosen 1,95 g/m²/dag. I noen tilfeller ble disse hudlesjonene forbundet med hudstria, og beinlesjoner ble først ble oppdaget ved røntgenundersøkelse. Beinsykdommer som ble rapportert var genu valgum, smerter og hyperekstensjon av ledd, osteopeni, kompresjonsfrakturer og skoliose. I de få tilfellene hvor histopatologisk undersøkelse av huden ble utført, indikerte resultatene angioendoteliomatose. En pasient døde senere av akutt cerebral iskemi med utpreget vaskulopati. Hos noen pasienter gikk hudlesjonene på albuene tilbake etter dosereduksjon av cysteamin med umiddelbar frisetting (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering av cysteamin kan forårsake progressiv letargi.

I tilfelle overdose bør respirasjons- og hjerte/karsystem gis tilpasset behandling. Det finnes intet kjent antidot. Det er ikke kjent om cysteamin lar seg fjerne ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, aminosyrer og derivativer
ATC-kode: A16AA04.

Cysteamin er det enkleste, stabile aminotiol og et nedbrytningsprodukt av aminosyren cystein. Cysteamin deltar med lysosomene i en tioldisulfid-utvekslingsreaksjon som konverterer cystin til cystein og cystein-cysteamin-blandet disulfid, som begge kan gå ut av lysosomer i pasienter med cystinose.

Normale individer og personer heterozygote for cystinose har henholdsvis leukocyttcystinnivåer på <0,2 og vanligvis under 1 nmol hemicystin/mg protein når det måles ved bruk av den blandede leukocyttanalysen. Personer med cystinose har forhøyede leukocyttcystinnivåer over 2 nmol hemicystin/mg protein.

Leukocyttcystinnivået overvåkes hos disse pasientene for å fastslå tilstrekkelig dosering, og nivåene blir målt 30 minutter etter dosering ved behandling med PROCYSBI.

En avgjørende fase 3 randomisert, crossover PK og PD studie (som også var den første randomiserte studien med cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting), viste at pasienter i steady-state tilstand som fikk PROCYSBI hver 12. time (Q12H), opprettholdt en tilsvarende reduksjon av leukocyttycystinnivået sammenlignet med cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting hver 6. time (Q6H). Førtitre (43) pasienter ble randomisert; tjuesju (27) barn (i alderen 6 til 12 år), femten (15) ungdommer (alder 12 til 21 år) og en (1) voksen med cystinose og medativ nyrefunksjon basert på en estimert glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) (korrigert for kroppsoverflate) >30 ml/minutt/1,73 m² var randomisert. Av de førtitre (43) pasientene trakk to (2) søsken seg ved slutten av den første crossover-perioden, på grunn av et tidligere planlagt kirurgisk inngrep hos den ene (1) av dem, førtien (41) pasienter fullførte protokollen. To (2) pasienter ble ekskludert fra per-protokollanalysen fordi deres leukocyttycystinnivå økte til over 2 nmol hemicystin/mg protein i behandlingsperioden med cysteamin med umiddelbar frisetting. Trettini (39) pasienter ble inkludert i den endelige primære per-protokoll-effektanalysen.

Tabell 3: Sammenligning av leukocyttycystinnivået etter administrering av cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting og PROCYSBI

Per-Protokoll (PP) populasjon (N=39)		
	Cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting	PROCYSBI
Leukocyttycystinnivå (LS Gjennomsnitt ± SE) i nmol hemicystin/mg protein*	0,44 ± 0,05	0,51 ± 0,05
Behandlingseffekt (LS Gjennomsnitt ± SE; 95,8 % KI; p-verdi)	0,08 ± 0,03; 0,01 til 0,15; <0,0001	
Alle evaluerbare pasienter (ITT) populasjon (N=41)		
	Cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting	PROCYSBI
Leukocyttycystinnivå (LS Gjennomsnitt ± SE) i nmol hemicystin/mg protein*	0,74 ± 0,14	0,53 ± 0,14
Behandlingseffekt (LS Gjennomsnitt ± SE; 95,8 % KI; p-verdi)	-0,21 ± 0,14; -0,48 til 0,06; <0,001	

*Når det måles ved bruk av den blandede leukocytanalysen

Førti av førtien (40/41) av pasientene som fullførte den pivotale fase 3-studien, ble innlemmet i en prospektiv studie med PROCYSBI som ble holdt åpen så lenge som PROCYSBI ikke kunne bli foreskrevet av deres behandlende lege. I denne studien var leukocyttycystinnivået, når det måles ved bruk av den blandede leukocytanalysen, alltid i gjennomsnitt under optimal kontroll ved <1 nmol hemicystin/mg protein. Den estimerte glomerulære filtrasjonshastigheten (eGFR) endret seg ikke for studiepopulasjonen over tid.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Den relative biotilgjengelighet er omtrent 125 % sammenlignet med cysteamin med umiddelbar frisetting.

Matinntak reduserer opptaket av PROCYSBI ved 30 minutter pre-dose (ca. 35 % reduksjon i eksponering) og ved 30 minutter postdose (ca. 16 eller 45 % reduksjon i eksponering for henholdsvis intakte og åpne kapsler). Matinntak to timer etter administrering påvirker ikke absorpsjon av PROCYSBI.

Distribusjon

In vitro plasmaproteinbinding av cysteamin, primært til albumin, er ca. 54 % og uavhengig av plasmakonsentrasjon i det terapeutiske området.

Biotransformasjon

Utskillelsen av uendret cysteamin i urin har vist seg å ligge mellom 0,3 % og 1,7 % av den totale daglige dosen hos fire pasienter, og mesteparten av cysteamin blir utskilt som sulfat.

In vitro data antyder at cysteaminbitartrat sannsynligvis metaboliseres av flere CYP-enzymmer, inkludert CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, og CYP2E1. CYP2A6 og CYP3A4 var ikke involvert i metabolismen av cysteaminbitartrat under forsøksforhold.

Eliminasjon

Den terminale halveringstiden for cysteaminbitartrat er ca. 4 timer.

Cysteaminbitartrat hemmer ikke CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4 *in vitro*.

In vitro: Cysteaminbitartrat er et substrat av P-gp og OCT2, men ikke et substrat av BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 og OCT1. Cysteaminbitartrat ikke er en hemmer av OAT1, OAT3 og OCT2.

Spesielle populasjoner

Farmakokinetikken til cysteaminbitartrat har ikke blitt studert hos særskilte pasientgrupper.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I gentoksisitetsstudier publisert for cysteamin er induksjon av kromosomavvik i kulturer av eukaryotiske cellelinjer påvist. Spesifikke studier med cystamin viste verken mutagene effekter ved Ames test eller klasiogene effekter ved mikronukleus test på mus.

En bakteriell revers mutasjonsprøvningsstudie («Ames test») ble utført med cysteaminbitartrat brukt i PROCYSBI og cysteaminbitartrat og viste ingen mutagene effekter i denne testen.

Reproduksjonsstudier har vist embryoføtal toksisk effekt (resorpsjon og tap etter implantasjon) hos rotter ved en dose på 100 mg/kg/dag og hos kaniner som fikk 50 mg/kg/dag. Teratogen effekt er beskrevet i rotter når cysteamin er administrert i løpet av den organdannende perioden ved en dosering på 100 mg/kg/dag.

Dette tilsvarer 0,6 g/m²/dag i en rotte, som er noe mindre enn den anbefalte vedlikeholdsdosen av cysteamin, dvs. 1,3 g/m²/dag. Redusert fertilitet ble observert i rotter ved 375 mg/kg/dag, og kroppsvektøkning ble forsinket ved denne dosen. Ved denne dosen ble vektøkning og overlevelse av avkom under diing også redusert. Høye doser cysteamin svekker evnen hos diegivende dyremødre til å gi avkommet mat. Enkelt doser av legemidlet hemmet prolaktinutskillelse hos dyr.

Administrasjon av cysteamin hos nyfødte rotter induserte katarakt.

Høye doser av cysteamin, gitt enten peroralt eller parenteralt, gir duodenalsår i rotter og mus, men ikke hos aper. Forsøksbehandling med legemidlet forårsaker somastatinmangel i flere dyrearter. Det er ikke kjent hvilke konsekvenser dette kan ha for klinisk bruk av legemidlet.

Det har ikke vært gjennomført karsinogenitetsstudier med harde enterokapsler med cysteaminbitartrat.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1)
Hyppromellose
Talkum
Trietylsitrat
Natriumlaurylsulfat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Uåpnede doseposer kan oppbevares i én enkelt periode på inntil 4 måneder ved høyst 25 °C, beskyttet mot lys og fuktighet, deretter skal legemidlet kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar doseposene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Innenfor holdbarhetstiden kan legemidlet oppbevares ved romtemperatur (høyst 25 °C) i én enkelt periode på 4 måneder (se pkt. 6.3).

6.5 Emballasje (type og innhold)

Doseposer bestående av flerlagsfolie: polyetylentereftalat, aluminium og lavdensitetspolyetylen (LDPE).

Pakningsstørrelse på 120 doseposer.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Håndtering

Hver dosepose er kun til engangsbruk.

Strø på mat

Doseposer for enten morgen- eller kveldsdose åpnes og innholdet strøs på ca. 100 gram eplemos eller fruktsyltetøy. Rør innholdet forsiktig inn i den bløte maten for å få en blanding av cysteamingranulat og mat. Hele mengden med blanding skal spises. Dette kan bli etterfulgt av 250 ml av en egnet syreholdig væske – fruktjuice (som appelsinjuice eller enhver syreholdig fruktjuice) eller vann. Blandingen skal spises innen 2 timer etter at den er tilberedt, og den kan være nedkjølt fra tidspunktet for tilberedning til tidspunktet for administrering.

Administrering via sonde

Doseposer for enten morgen- eller kveldsdose åpnes og innholdet strøs på ca. 100 gram eplemos eller fruktsyltetøy. Rør innholdet forsiktig inn i den bløte maten for å få en blanding av cysteamingranulat og bløt mat. Blandingen skal deretter gis via gastrostomisonde, neselsonde eller gastro-jejunostomisonde ved bruk av en sprøyte med kateterspiss. Før administrering av PROCYSBI: Åpne porten på G-sondeknappen og fest ernæringssonden. Skyll med 5 ml vann for å sikre at knappen

er åpen. Trekk blandingen opp i sprøyten. Det anbefales å bruke en sprøyte med kateterspiss med en rett- eller bolus-ernæringssonde med maksimalt 60 ml blandingsvolum. Plasser åpningen på sprøyten med PROCYSBI/eplemos/ fruktsyltetøyblanding inn i åpningen på ernæringssonden og fyll den helt med blandingen: Ved å trykke forsiktig på sprøyten og holde ernæringssonden horisontalt under administrering, kan tilstoppingsproblemer unngås. Det anbefales også å bruke bløt mat som eplemos eller fruktsyltetøy med en tilførselshastighet på ca. 10 ml hvert 10. sekund til sprøyten er helt tom for å unngå tilstopping. Gjenta trinnene over til all blandingen er gitt. Etter administrering av PROCYSBI, trekk 10 ml fruktjuice eller vann opp i en annen sprøyte og skyll G-sonden for å sikre at blandingen av eplemos/ fruktsyltetøy og granulat ikke sitter fast i G-sonden. Blanding skal tilføres innen 2 timer etter at den er tilberedt, og den kan være nedkjølt fra tidspunktet for tilberedning til tidspunktet for administrering. Rester av blandingen skal ikke spares.

Strø i appelsinjuice eller annen syreholdig fruktjuice eller vann

Doseposer for enten morgen- eller kveldsdose åpnes og innholdet strøs i 100 til 150 ml syreholdig fruktjuice eller vann. Alternativer for administrering gis nedenfor:

- Alternativ 1/sprøyte: Bland forsiktig i 5 minutter og trekk deretter blandingen med cysteamingranulat og syreholdig fruktjuice eller vann opp i en doseringssprøyte.
- Alternativ 2/kopp: Bland forsiktig i 5 minutter i en kopp eller rist forsiktig i 5 minutter i en kopp med lokk (for eksempel tutekopp). Drikk blandingen med cysteamingranulat og syreholdig fruktjuice eller vann.

Blanding skal drikkes innen 30 minutter etter at den er tilberedt, og den kan være nedkjølt fra tidspunktet for tilberedning til tidspunktet for administrering.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.09.2013
Dato for siste fornyelse: 26.07.2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release.

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

PROCYSBI 25 mg enterokapsler, harde
cysteamin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 25 mg med cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Enterokapsel, hard

60 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Kastes 30 dager etter åpning av folieforseglingen.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Etter anbrudd, oppbevares ved høyst 25 °C.
Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/13/861/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

PROCYSBI 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BOKSETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

PROCYSBI 25 mg enterokapsler, harde
cysteamin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 25 mg med cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Enterokapsel, hard

60 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Kastes 30 dager etter åpning av folieforseglingen.
Åpningsdato:
Kasseringsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Etter anbrudd, oppbevares ved høyst 25 °C.
Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/13/861/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

PROCYSBI 75 mg enterokapsler, harde
cysteamin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 75 mg med cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Enterokapsel, hard

250 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Kastes 30 dager etter åpning av folieforseglingen.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Etter anbrudd, oppbevares ved høyst 25 °C.
Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/13/861/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

PROCYSBI 75 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BOKSETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

PROCYSBI 75 mg enterokapsler, harde
cysteamin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 75 mg med cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Enterokapsel, hard

250 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Kastes 30 dager etter åpning av folieforseglingen.

Åpningsdato:

Kasseringsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Etter anbrudd, oppbevares ved høyst 25 °C.

Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/13/861/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

PROCYSBI 75 mg enterogranulat
cysteamin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder 75 mg med cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Enterogranulat

120 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Hver dosepose er kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Skal ikke knuses eller tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar doseposene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.
Uåpnede doseposer kan oppbevares i én enkelt periode på inntil 4 måneder ved høyst 25 °C, deretter skal legemidlet kastes.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/13/861/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

PROCYSBI 75 mg granulat

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

PROCYSBI 75 mg enterogranulat
cysteamin

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Oral bruk.

Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

75 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

PROCYSBI 300 mg enterogranulat
cysteamin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder 300 mg med cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Enterogranulat

120 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Hver dosepose er kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Skal ikke knuses eller tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar doseposene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.
Uåpnede doseposer kan oppbevares i én enkelt periode på inntil 4 måneder ved høyst 25 °C, deretter skal legemidlet kastes.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/13/861/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

PROCYSBI 300 mg granulater

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

PROCYSBI 300 mg enterogranulat
cysteamin

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Oral bruk.

Engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

300 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

PROCYSBI 25 mg enterokapsler, harde

PROCYSBI 75 mg enterokapsler, harde

cysteamin (merkaptaminbitartrat)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva PROCYSBI er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker PROCYSBI
3. Hvordan du bruker PROCYSBI
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer PROCYSBI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva PROCYSBI er og hva det brukes mot

PROCYSBI inneholder virkestoffet cysteamin (også kjent som merkaptamin) og tas for behandling av nefropatisk cystinose hos barn og voksne. Cystinose er en sykdom som påvirker hvordan kroppen fungerer, med en unormal akkumulering av aminosyren cystin i ulike organer i kroppen, slik som nyre, øye, muskel, bukspyttkjertel og hjerne. Opphopning av cystin forårsaker nyreskader og utskillelse av uvanlig store mengder glukose, proteiner og elektrolytter. Ulike organer påvirkes i ulik alder.

PROCYSBI er et legemiddel som reagerer med cystin for å redusere cystinnivået i cellene. Cysteamin-behandling må påbegynnes umiddelbart etter at diagnosen er bekreftet for å oppnå maksimalt utbytte.

2. Hva du må vite før du bruker PROCYSBI

Bruk ikke PROCYSBI

- dersom du er allergisk overfor cysteamin (også kjent som merkaptamin) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er allergisk mot penicillamin (dette er ikke «penicillin», men et legemiddel som brukes til behandling av Wilsons sykdom).
- dersom du ammer

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker PROCYSBI.

- Siden peroral cysteamin ikke hindrer forekomster av cystinkrystaller i øyet, bør du fortsette å ta cysteamin øyedråper som foreskrevet av legen din.
- Hele cysteaminkapsler skal ikke gis til barn under 6 år på grunn av risikoen for kvelning (se avsnitt 3 «Hvordan du bruker PROCYSBI» – Administrasjonsmåte).
- Alvorlige hudlesjoner kan forekomme hos pasienter som behandles med høye doser av cysteamin. Legen vil rutinemessig overvåke hud og beinvevet og redusere eller stoppe behandlingen om nødvendig (se avsnitt 4).

- Mage- og tarmsår og blødninger kan oppstå hos pasienter som får cysteamin (se avsnitt 4).
- Andre tarmsymptomer som kvalme, oppkast, anoreksi og magesmerter kan forekomme med cysteamin. Legen kan avbryte og endre dosen hvis disse oppstår.
- Snakk med legen din dersom du har noen uvanlige magesymptomer eller endringer i magesymptomer.
- Symptomer som anfall, tretthet, søvnighet, depresjon og hjernelidelser (encefalopati) kan oppstå med cysteamin. Kontakt legen din, som vil justere dosen din, dersom slike symptomer oppstår.
- Unormal leverfunksjon eller redusert antall hvite blodceller (leukopeni) kan oppstå ved bruk av cysteamin. Legen vil rutinemessig overvåke dine blodverdier og leverfunksjon.
- Din lege vil overvåke deg for benign intrakraniell hypertensjon (eller pseudotumor cerebri [PTC]) og/eller hevelse i synsnerven (papillødem) forbundet med cysteamin-behandling. Du vil motta jevnlig synsundersøkelser for å identifisere denne tilstanden da tidlig behandling kan forhindre synstap.

Andre legemidler og PROCYSBI

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Hvis legen foreskriver bikarbonat, skal dette ikke tas på samme tid som PROCYSBI. Ta bikarbonat minst én time før eller minst én time etter legemidlet.

Inntak av PROCYSBI sammen med mat og drikke

I minst 1 time før og 1 time etter at du har tatt PROCYSBI, må du forsøke å unngå fett- eller proteinrike måltider samt all mat eller væske som kan redusere surhetsgraden i magen, som melk eller yoghurt. Hvis dette ikke er mulig, kan du spise en liten mengde (ca. 100 gram) mat (fortrinnsvis karbohydrater, for eksempel brød, pasta, frukt) under timen før og etter inntak av PROCYSBI. Ta kapselen med en syrlig drikk (for eksempel appelsinjuice eller en hvilken som helst syrlig juice) eller vann. I forbindelse med barn og pasienter som har problemer med å svelge, kan du se avsnitt 3 «Hvordan du bruker PROCYSBI – Administrasjonsmåte».

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør ikke bruke dette legemidlet hvis du er gravid, spesielt i første trimester. Før behandlingen starter, skal du ha en graviditetstest med negativt resultat, og under behandlingsforløpet skal du bruke en sikker prevensjonsmetode. Hvis du er en kvinne som planlegger å bli gravid eller blir gravid, må du omgående kontakte legen din for å stoppe behandling med dette legemidlet, da fortsatt behandling kan være skadelig for fosteret.

Ikke bruk dette legemidlet hvis du ammer (se avsnitt 2 under «Bruk ikke PROCYSBI»).

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet kan forårsake døsighet. Når du starter behandlingen, bør du ikke kjøre, bruke maskiner eller drive med andre farlige aktiviteter inntil du vet hvordan legemidlet påvirker deg.

PROCYSBI inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker PROCYSBI

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen for deg eller barnet ditt vil avhenge av din eller barnets alder og vekt. Måldose for vedlikehold er 1,3 g/m²/dag.

Doseringsplan

Ta dette legemidlet to ganger om dagen, hver 12. time. For å få mest mulig nytte av legemidlet, må du prøve å unngå måltider og meieriprodukter i minst én time før og én time etter PROCYSBI-dosering. Hvis dette ikke er mulig, kan du spise en liten mengde (ca. 100 gram) mat (fortrinnsvis karbohydrater, for eksempel brød, pasta, frukt) under timen før og etter PROCYSBI-administrasjon.

Det er viktig å ta PROCYSBI på en konsekvent måte over tid.

Ikke øk eller reduser mengden av legemiddel uten legens godkjenning.

Samlet vanlig dose skal ikke overstige 1,95 g/m²/dag.

Behandlingsvarighet

Behandling med PROCYSBI bør fortsette livet ut, som instruert av legen din.

Administrasjonsmåte

Du skal ta dette legemidlet kun gjennom munnen.

For at dette legemidlet skal fungere riktig, må du gjøre følgende:

- For pasienter som kan svelge en hel kapsel:
Svelg hele kapselen med en syrlig drikk (for eksempel appelsinjuice eller en hvilken som helst syrlig juice) eller vann. Ikke knus eller tygg kapsler eller kapselinnholdet. Barn under 6 år kan ha vanskelig for å svelge harde enterokapsler, og kan kveles av dem. Du kan gi PROCYSBI til barn under 6 år ved å åpne kapslene og strø innholdet over mat eller væske, i henhold til instruksjonene nedenfor.
- For pasienter som ikke kan svelge en hel kapsel eller som bruker ernæringssonde:
Strø over mat
Åpne enterokapselen og strø innholdet (granulatet) på ca. 100 gram mat, for eksempel eplemos eller fruktsyltetøy.
Rør granulatet forsiktig inn i den myke maten slik at du får en blanding av granulat og mat. Spis hele blandingen. Drikk deretter 250 ml av en syrlig drikk (slik som appelsinjuice eller enhver syrlig juice) eller vann for å gjøre det lettere å svelge blandingen.
Hvis du ikke spiser blandingen med én gang, kan du sette den i kjøleskap (2 °C–8 °C) fra tidspunktet du klargjør blandingen til tidspunktet du spiser den, innen to timer etter klargjøring. Ikke noe av blandingen skal lagres i mer enn to timer.

Ta gjennom en ernæringssonde:

Åpne enterokapselen og strø innholdet (granulatet) på ca. 100 gram eplemos eller fruktsyltetøy. Rør granulatet forsiktig inn i den myke maten slik at du får en blanding av granulat og mat. Tilfør blandingen via gastrostomisonde, neselsonde eller gastrostomisonde ved bruk av en sprøyte med kateterspiss. Før PROCYSBI tilføres: Åpne porten på G-sondeknappen og fest ernæringssonden. Skyll med 5 ml vann for å sikre at knappen er åpen. Trekk blandingen opp i sprøyten. Det anbefales å bruke en sprøyte med kateterspiss med en rett- eller bolus-ernæringssonde med maksimalt 60 ml blandingsvolum. Plasser åpningen på sprøyten med PROCYSBI og matblandingen inn i åpningen på ernæringssonden og fyll den helt med blandingen: Ved å trykke forsiktig på sprøyten og holde ernæringssonden horisontalt under tilføring kan tilstopningsproblemer unngås. Det anbefales å bruke bløt mat som eplemos eller fruktsyltetøy og en tilførselshastighet på ca. 10 ml hvert 10. sekund til sprøyten er helt tom for å unngå tilstopping. Gjenta trinnene over til all blandingen er gitt. Etter at PROCYSBI er tilført, trekk 10 ml fruktjuice eller vann opp i en annen sprøyte og skyll G-sonden for å sikre at PROCYSBI og mat ikke sitter fast i G-sonden.
Hvis du ikke bruker blandingen med én gang, kan du sette den i kjøleskap (2 °C–8 °C) fra tidspunktet du klargjør blandingen til tidspunktet du spiser den, innen to timer etter klargjøring. Ikke noe av blandingen skal lagres i mer enn to timer.
Snakk med barnets lege for fullstendige instruksjoner om hvordan du skal gi legemidlet gjennom en sonde, og dersom du opplever problemer med at sonden tilstoppes.

Strø over appelsinjuice eller hvilken som helst syrlig juice eller vann:

Åpne enterokapselen og strø innholdet (granulatet) i ca. 100 til 150 ml syrlig drikke (for eksempel appelsinjuice eller en hvilken som helst syrlig juice) eller vann. Bland BPRCYSBI-drikken forsiktig i 5 minutter, du kan enten blande den i en kopp eller riste den i en kopp med lokk (f.eks. «tutkopp») og drikke blandingen.

Hvis du ikke drikker blandingen med én gang, kan du sette den i kjøleskap (2 °C–8 °C) fra tidspunktet du klargjør blandingen til tidspunktet du drikker den, innen 30 minutter etter klargjøring. Ikke noe av blandingen skal lagres i mer enn 30 minutter.

Ta som en drikke gjennom oralsprøyte

Trekk opp drikken i en doseringssprøyte og ta den direkte gjennom munnen.

Hvis du ikke bruker blandingen med én gang, kan du sette den i kjøleskap (2 °C–8 °C) fra tidspunktet du klargjør blandingen til tidspunktet du drikker den, innen 30 minutter etter klargjøring. Ikke noe av blandingen skal lagres i mer enn 30 minutter.

Legen din kan anbefale eller forskrive å inkludere, i tillegg til cysteamin, ett eller flere tilskudd for å erstatte viktige elektrolytter som utskilles gjennom nyrene. Det er viktig å ta disse tilskuddene nøyaktig som anvist. Hvis flere doser av tilskuddene ikke tas eller du føler deg stadig svakere, må du kontakte legen din for å få veiledning.

Det er nødvendig å ta regelmessige blodprøver for å måle cystinnivået i de hvite blodlegemene for å fastsette riktig dose PROCYSBI. Du eller din lege vil ordne med at disse blodprøvene tas. Disse prøvene må tas 12,5 timer etter kveldsdosen dagen før, og derfor 30 minutter etter den påfølgende morgendosen gis. Det er også nødvendig å ta regelmessige blod- og urinprøver for å måle nivåene av viktige elektrolytter i kroppen, for at legen skal kunne justere dosene av disse tilskuddene.

Dersom du tar for mye av PROCYSBI

Du bør kontakte legen din eller sykehus umiddelbart hvis du har tatt mer PROCYSBI enn du skulle. Du kan bli døsig.

Dersom du har glemt å ta PROCYSBI

Hvis en dose glemmes, skal den tas så snart som mulig. Hvis det er 4 timer eller mindre til neste dose, hopper du over den glemte dosen og går tilbake til vanlig doseringsplan.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din eller sykepleier umiddelbart dersom du merker noen av følgende bivirkninger – du kan trenge øyeblikkelig legehjelp:

- Alvorlig allergisk reaksjon (mindre vanlig): Få øyeblikkelig legehjelp hvis du har noen av disse tegnene på en allergisk reaksjon: elveblest, pustevansker, hevelser i ansiktet, lepper, tunge eller svelg.

Hvis noen av disse bivirkningene oppstår, må du kontakte lege umiddelbart. Da noen av bivirkningene er alvorlige, skal du be legen forklare varseltegnene på disse bivirkningene.

Vanlige bivirkninger (kan ramme 1 av 10 personer):

- Hudutslett: Fortell legen med en gang hvis du får utslett. PROCYSBI kan måtte midlertidig stoppes til utslettet går bort. Hvis utslettet er alvorlig, kan legen avbryte cysteaminbehandlingen.
- Unormal leverfunksjon på blodtester. Din lege vil overvåke dette.

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme 1 av 100 personer):

- Hudskader, benlesjoner og leddproblemer: Behandling med høye doser av cysteamin kan forårsake hudskader. Disse inkluderer hudstria (som er som strekkmerker), beinskader (for eksempel beinbrudd), beindeformiteter og leddproblemer. Undersøk huden din mens du tar denne medisinen. Rapportér enhver endring til din lege. Legen vil overvåke deg for disse problemene.
- Lavt antall hvite blodceller. Din lege vil overvåke dette.
- Symptomer i sentralnervesystemet: Noen pasienter som tar cysteamin får anfall, depresjon og blir lett døsig (overdreven søvnighet). Fortell din lege hvis du har disse symptomene.
- Mage- og tarm- (gastrointestinale) problemer: Pasienter som har tatt cysteamin har utviklet magesår og blødninger. Fortell legen din med en gang hvis du får magesmerter eller kaster opp blod.
- Benign intrakraniell hypertensjon, også kalt pseudotumor cerebri, er rapportert ved bruk av cysteamin. Dette er en tilstand hvor det er høyt trykk i væsken rundt hjernen. Fortell legen din med en gang hvis du får noen av følgende symptomer mens du tar PROCYSBI: øresus, svimmelhet, dobbeltsyn, tåkesyn, tap av syn, smerte bak øyet eller smerter ved øyebevegelser. Din lege vil overvåke deg for disse problemene og behandle dem tidlig. Dette vil bidra til å minske sjansen for tap av syn.

De andre bivirkningene nedenfor er gitt med en estimering av hvor ofte de kan opptre med PROCYSBI.

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke 1 av 10 personer):

- kvalme
- oppkast
- tap av matlyst
- diare
- feber
- følelse av søvnighet

Vanlige bivirkninger

- hodepine
- hjernesykdom (encefalopati)
- buksmerter
- fordøyelsesbesvær
- ubehagelig pust- og kroppslukt
- halsbrann
- trøtthet

Mindre vanlige bivirkninger

- beinsmerter
- skoliose (avvik i ryggstøylen)
- beinsvakhet
- misfarging av håret
- anfall
- nervøsitet
- hallusinasjoner
- virkning på nyre i form av hovne ekstremiteter og vektøkning

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer PROCYSBI

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Ikke ta dette legemidlet hvis folieforseglingen har vært åpen i mer enn 30 dager. Kast åpnet boks og bruk en ny boks.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Etter anbrudd, oppbevares ved høyst 25 °C.

Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot lys og fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av PROCYSBI

- Virkestoffet er cysteamin (som merkaptaminbitartrat).
- PROCYSBI 25 mg enterokapsel, hard
Hver harde enterokapsel inneholder 25 mg med cysteamin.

PROCYSBI 75 mg enterokapsel, hard

Hver harde enterokapsel inneholder 75 mg med cysteamin.

- Andre innholdsstoffer er:
 - I kapslene: mikrokrySTALLinsk cellulose, metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1), hypromellose, talkum, trietylsitrat, natriumlaurylsulfat (se avsnittet «PROCYSBI inneholder natrium»).
 - I kapselskallet: gelatin, titandioksid (E171), indigokarmin (E132).
 - I trykkfargen: skjellakk, povidon (K-17), titandioksid (E171).

Hvordan PROCYSBI ser ut og innholdet i pakningen

- PROCYSBI 25 mg presenteres som blå harde enterokapsler (størrelse 15,9 x 5,8 mm). Den lyseblå hetten er påtrykt PRO-logoen i hvitt blekk og den lyseblå hoveddelen er påtrykt «25 mg» i hvitt blekk. En hvit plastboks inneholder 60 kapsler. Hetten er barnesikret og har en folieforsegling. Hver boks inneholder to plastsyndre for ekstra beskyttelse mot fuktighet og luft.
- PROCYSBI 75 mg presenteres som blå harde enterokapsler (størrelse 21,7 x 7,6 mm). Den mørkeblå hetten er påtrykt PRO-logoen i hvitt blekk og den lyseblå hoveddelen er påtrykt «75 mg» i hvitt blekk. En hvit plastboks inneholder 250 kapsler. Hetten er barnesikret og har en folieforsegling. Hver boks inneholder tre plastsyndre for ekstra beskyttelse mot fuktighet og luft.
- Oppbevar syndrene i hver boks ved bruk av boksen. Syndrene kan kastes med boksen etter bruk.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Magyarország

ExCEED 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

Polska

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Portugal

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

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

România

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

PROCYSBI 75 mg enterogranulat PROCYSBI 300 mg enterogranulat

cysteamin (merkaptaminbitartrat)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva PROCYSBI er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker PROCYSBI
3. Hvordan du bruker PROCYSBI
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer PROCYSBI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva PROCYSBI er og hva det brukes mot

PROCYSBI inneholder virkestoffet cysteamin (også kjent som merkaptamin) og tas for behandling av nefropatisk cystinose hos barn og voksne. Cystinose er en sykdom som påvirker hvordan kroppen fungerer, med en unormal akkumulering av aminosyren cystin i ulike organer i kroppen, slik som nyre, øye, muskel, bukspyttkjertel og hjerne. Opphopning av cystin forårsaker nyreskader og utskillelse av uvanlig store mengder glukose, proteiner og elektrolytter. Ulike organer påvirkes i ulik alder.

PROCYSBI er et legemiddel som reagerer med cystin for å redusere cystinnivået i cellene. Cysteamin-behandling må påbegynnes umiddelbart etter at diagnosen er bekreftet for å oppnå maksimalt utbytte.

2. Hva du må vite før du bruker PROCYSBI

Bruk ikke PROCYSBI

- dersom du er allergisk overfor cysteamin (også kjent som merkaptamin) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er allergisk mot penicillamin (dette er ikke «penicillin», men et legemiddel som brukes til behandling av Wilsons sykdom)
- dersom du ammer

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker PROCYSBI.

- Siden peroral cysteamin ikke hindrer forekomster av cystinkrystaller i øyet, bør du fortsette å ta cysteamin øyedråper som foreskrevet av legen din.
- Alvorlige hudlesjoner kan forekomme hos pasienter som behandles med høye doser av cysteamin. Legen vil rutinemessig overvåke hud og beinvevet og redusere eller stoppe behandlingen om nødvendig (se avsnitt 4).
- Mage- og tarmsår og blødninger kan oppstå hos pasienter som får cysteamin (se avsnitt 4).

- Andre tarmsymptomer som kvalme, oppkast, anoreksi og magesmerter kan forekomme med cysteamin. Legen kan avbryte og endre dosen hvis disse oppstår.
- Snakk med legen din dersom du har noen uvanlige magesymptomer eller endringer i magesymptomer.
- Symptomer som anfall, tretthet, søvnighet, depresjon og hjernelidelser (encefalopati) kan oppstå med cysteamin. Kontakt legen din, som vil justere dosen din, dersom slike symptomer oppstår.
- Unormal leverfunksjon eller redusert antall hvite blodceller (leukopeni) kan oppstå ved bruk av cysteamin. Legen vil rutinemessig overvåke dine blodverdier og leverfunksjon.
- Din lege vil overvåke deg for benign intrakraniell hypertensjon (eller pseudotumor cerebri [PTC]) og/eller hevelse i synsnerven (papillødem) forbundet med cysteamin-behandling. Du vil motta jevnlig synsundersøkelser for å identifisere denne tilstanden da tidlig behandling kan forhindre synstap.

Andre legemidler og PROCYSBI

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Hvis legen foreskriver bikarbonat, skal dette ikke tas på samme tid som PROCYSBI. Ta bikarbonat minst én time før eller minst én time etter legemidlet.

Inntak av PROCYSBI sammen med mat og drikke

I minst 1 time før og 1 time etter at du har tatt PROCYSBI, må du forsøke å unngå fett- eller proteinrike måltider samt all mat eller væske som kan redusere surhetsgraden i magen, som melk eller yoghurt. Hvis dette ikke er mulig, kan du spise en liten mengde (ca. 100 gram) mat (fortrinnsvis karbohydrater, for eksempel brød, pasta, frukt) under timen før og etter inntak av PROCYSBI. Se også avsnitt 3 «Hvordan du bruker PROCYSBI – Administrasjonsmåte».

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør ikke bruke dette legemidlet hvis du er gravid, spesielt i første trimester. Før behandlingen startert, skal du ha en graviditetstest med negativt resultat, og under behandlingsforløpet skal du bruke en sikker prevensjonsmetode. Hvis du er en kvinne som planlegger å bli gravid eller blir gravid, må du omgående kontakte legen din for å stoppe behandling med dette legemidlet, da fortsatt behandling kan være skadelig for fosteret.

Ikke bruk dette legemidlet hvis du ammer (se avsnitt 2 under «Bruk ikke PROCYSBI»).

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet kan forårsake døsighet. Når du starter behandlingen, bør du ikke kjøre, bruke maskiner eller drive med andre farlige aktiviteter inntil du vet hvordan legemidlet påvirker deg.

PROCYSBI inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker PROCYSBI

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen for deg eller barnet ditt vil avhenge av din eller barnets alder og vekt. Måldose for vedlikehold er 1,3 g/m²/dag.

Doseringsplan

Ta dette legemidlet to ganger om dagen, hver 12. time. For å få mest mulig nytte av legemidlet, må du prøve å unngå måltider og meieriprodukter i minst én time før og én time etter PROCYSBI-dosering. Hvis dette ikke er mulig, kan du spise en liten mengde (ca. 100 gram) mat (fortrinnsvis karbohydrater, for eksempel brød, pasta, frukt) under timen før og etter PROCYSBI-administrasjon.

Det er viktig å ta PROCYSBI på en konsekvent måte over tid.

Ikke øk eller reduser mengden av legemiddel uten legens godkjenning.

Samlet vanlig dose skal ikke overstige 1,95 g/m²/dag.

Behandlingsvarighet

Behandling med PROCYSBI bør fortsette livet ut, som instruert av legen din.

Administrasjonsmåte

Du skal ta dette legemidlet kun gjennom munnen.

Hver dosepose skal bare brukes én gang.

For at dette legemidlet skal fungere riktig, må du gjøre følgende:

Åpne doseposen og strø alt granulatet på mat (for eksempel eplemos eller fruktsyltetøy) og spis eller tilfør via ernæringssonde, eller bland med en syrlig drikke (slik som appelsinjuice eller enhver syrlig juice) eller vann og drikk. Ikke knus eller tygg granulatet.

Strø på mat:

Åpne doseposen og strø alt granulatet på ca. 100 gram mat, som for eksempel eplemos eller fruktsyltetøy. Drikk deretter 250 ml av en syrlig drikke (slik som appelsinjuice eller enhver syrlig juice) eller vann for å gjøre det lettere å svelge blandingen.

Hvis du ikke spiser blandingen med én gang, kan du sette den i kjøleskap (2 °C–8 °C) fra tidspunktet du klargjør blandingen til tidspunktet du spiser den innen to timer etter klargjøring. Ikke noe av blandingen skal lagres i mer enn to timer.

Ta gjennom en ernæringssonde:

Åpne doseposen og strø granulatet på ca. 100 gram eplemos eller fruktsyltetøy. Rør granulatet forsiktig inn i den myke maten slik at du får en blanding av granulat og mat. Tilfør blandingen via gastrostomisonde, nesesonde eller gastrostomisonde ved bruk av en sprøyte med kateterspiss. Før PROCYSBI tilføres: Åpne porten på G-sondeknappen og fest ernæringssonden. Skyll med 5 ml vann for å sikre at knappen er åpen. Trekk blandingen opp i sprøyten. Det anbefales å bruke en sprøyte med kateterspiss med en rett- eller bolus-ernæringssonde med maksimalt 60 ml blandingsvolum. Plasser åpningen på sprøyten med PROCYSBI og matblandingen inn i åpningen på ernæringssonden og fyll den helt med blandingen: Ved å trykke forsiktig på sprøyten og holde ernæringssonden horisontalt under tilføring kan tilstopningsproblemer unngås. Det anbefales å bruke bløt mat som eplemos eller fruktsyltetøy og en tilførselshastighet på ca. 10 ml hvert 10. sekund til sprøyten er helt tom for å unngå tilstopping. Gjenta trinnene over til all blandingen er gitt. Etter at PROCYSBI er tilført, trekk 10 ml fruktjuice eller vann opp i en annen sprøyte og skyll G-sonden for å sikre at PROCYSBI og mat ikke sitter fast i G-sonden.

Hvis du ikke bruker blandingen med én gang, kan du sette den i kjøleskap (2 °C–8 °C) fra tidspunktet du klargjør blandingen til tidspunktet du spiser den, innen to timer etter klargjøring. Ikke noe av blandingen skal lagres i mer enn to timer.

Snakk med barnets lege for fullstendige instruksjoner om hvordan du skal gi legemidlet gjennom en sonde, og dersom du opplever problemer med at sonden tilstoppes.

Snakk med barnets lege for fullstendige instruksjoner om hvordan du skal gi legemidlet gjennom en sonde og dersom du opplever problemer med at sonden tilstoppes.

Strø over appelsinjuice eller hvilken som helst syrlig juice eller vann:

Åpne doseposen og strø granulatet i ca. 100 til 150 ml syrlig drikke (for eksempel appelsinjuice eller en hvilken som helst syrlig juice) eller vann. Bland BPRCYSBI-drikken forsiktig i 5 minutter, du kan enten blande den i en kopp eller ristse den i en kopp med lokk (f.eks. «tutkopp») og drikke blandingen.

Hvis du ikke drikker blandingen med én gang, kan du sette den i kjøleskap (2 °C–8 °C) fra tidspunktet du klargjør blandingen til tidspunktet du drikker den innen 30 minutter etter klargjøring. Ikke noe av blandingen skal lagres i mer enn 30 minutter.

Ta som en drikke gjennom oralsprøyte

Trekk opp drikken i en doseringssprøyte og ta den direkte gjennom munnen.

Hvis du ikke bruker blandingen med én gang, kan du sette den i kjøleskap (2 °C–8 °C) fra tidspunktet du klargjør blandingen til tidspunktet du drikker den innen 30 minutter etter klargjøring. Ikke noe av blandingen skal lagres i mer enn 30 minutter.

Legen kan anbefale eller forskrive å inkludere, i tillegg til cysteamin, ett eller flere tilskudd for å erstatte viktige elektrolytter som utskilles gjennom nyrene. Det er viktig å ta disse tilskuddene nøyaktig som anvist. Hvis flere doser av tilskuddene ikke tas eller du føler deg stadig svakere, må du kontakte legen din for å få veiledning.

Det er nødvendig å ta regelmessige blodprøver for å måle cystinnivået i de hvite blodlegemene for å fastsette riktig dose PROCYSBI. Du eller din lege vil ordne med at disse blodprøvene tas. Disse prøvene må tas 12,5 timer etter kveldsdosen dagen før, og derfor 30 minutter etter den påfølgende morgendosen gis. Det er også nødvendig å ta regelmessige blod- og urinprøver for å måle nivåene av viktige elektrolytter i kroppen, for at legen skal kunne justere dosene av disse tilskuddene.

Dersom du tar for mye av PROCYSBI

Du bør kontakte legen din eller sykehus umiddelbart hvis du har tatt mer PROCYSBI enn du skulle. Du kan bli døsig.

Dersom du har glemt å ta PROCYSBI

Hvis en dose glemmes, skal den tas så snart som mulig. Hvis det er 4 timer eller mindre til neste dose, hopper du over den glemte dosen og går tilbake til vanlig doseringsplan.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din eller sykepleier umiddelbart dersom du merker noen av følgende bivirkninger – du kan trenge øyeblikkelig legehjelp:

- Alvorlig allergisk reaksjon (mindre vanlig): Få øyeblikkelig legehjelp hvis du har noen av disse tegnene på en allergisk reaksjon: elveblest, pustevansker, hevelser i ansiktet, lepper, tunge eller svelg.

Hvis noen av disse bivirkningene oppstår, må du kontakte lege umiddelbart. Da noen av bivirkningene er alvorlige, skal du be legen forklare varseltegnene på disse bivirkningene.

Vanlige bivirkninger (kan ramme 1 av 10 personer):

- Hudutslett: Fortell legen med en gang hvis du får utslett. PROCYSBI kan måtte midlertidig stoppes til utslettet går bort. Hvis utslettet er alvorlig, kan legen avbryte cysteaminbehandlingen.
- Unormal leverfunksjon på blodtester. Din lege vil overvåke dette.

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme 1 av 100 personer):

- Hudskader, benlesjoner og leddproblemer: Behandling med høye doser av cysteamin kan forårsake hudskader. Disse inkluderer hudstria (som er som strekkmerker), beinskader (for eksempel beinbrudd), beindeformiteter og leddproblemer. Undersøk huden din mens du tar denne medisinen. Rapportér enhver endring til din lege. Legen vil overvåke deg for disse problemene.
- Lavt antall hvite blodceller. Din lege vil overvåke dette.
- Symptomer i sentralnervesystemet: Noen pasienter som tar cysteamin får anfall, depresjon og blir lett døsig (overdreven søvnighet). Fortell din lege hvis du har disse symptomene.
- Mage- og tarm- (gastrointestinale) problemer: Pasienter som har tatt cysteamin har utviklet magesår og blødninger. Fortell legen din med en gang hvis du får magesmerter eller kaster opp blod.
- Benign intrakraniell hypertensjon, også kalt pseudotumor cerebri, er rapportert ved bruk av cysteamin. Dette er en tilstand hvor det er høyt trykk i væsken rundt hjernen. Fortell legen din med en gang hvis du får noen av følgende symptomer mens du tar PROCYSBI: øresus, svimmelhet, dobbeltsyn, tåkesyn, tap av syn, smerte bak øyet eller smerter ved øyebevegelser. Din lege vil overvåke deg for disse problemene og behandle dem tidlig. Dette vil bidra til å minske sjansen for tap av syn.

De andre bivirkningene nedenfor er gitt med en estimering av hvor ofte de kan opptre med PROCYSBI.

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke 1 av 10 personer):

- kvalme
- oppkast
- tap av matlyst
- diare
- feber
- følelse av søvnighet

Vanlige bivirkninger

- hodepine
- hjernesykdom (encefalopati)
- buksmerter
- fordøyelsesbesvær
- ubehagelig pust- og kroppslukt
- halsbrann
- trøtthet

Mindre vanlige bivirkninger

- beinsmerter
- skoliose (avvik i ryggstøylen)
- svakhet i skelettet
- misfarging av håret
- anfall
- nervøsitet
- hallusinasjoner
- virkning på nyre i form av hovne ekstremiteter og vektøkning

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer PROCYSBI

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og doseposen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar doseposene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Uåpnede doseposer kan oppbevares utenfor kjøleskap i én enkelt periode på inntil 4 måneder ved høyst 25 °C, deretter skal legemidlet kastes.

Hver dosepose er kun til engangsbruk.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av PROCYSBI

- Virkestoffet er cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

PROCYSBI 75 mg enterogranulat

Hver dosepose med enterogranulat inneholder 75 mg med cysteamin.

PROCYSBI 300 mg enterogranulat

Hver dosepose med enterogranulat inneholder 300 mg med cysteamin

- Andre innholdsstoffer er: mikrokrySTALLinsk cellulose, metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1), hypromellose, talkum, trietylsitrat, natriumlaurylsulfat (se avsnittet «PROCYSBI inneholder natrium»).

Hvordan PROCYSBI ser ut og innholdet i pakningen

- PROCYSBI 75 mg presenteres som hvitt til offwhite enterogranulat i doseposer. Hver pakning inneholder 120 doseposer.
- PROCYSBI 300 mg presenteres som hvitt til offwhite enterogranulat i doseposer. Hver pakning inneholder 120 doseposer.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

Tilvirker

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Italia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България

ExCEEEd Orphan Distribution d.o.o.

Тел.: +359 87 663 1858

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Magyarország

ExCEEEd 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

ExCEEEd 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

Κύπρος

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Τηλ: + 39 0521 2791

Sverige

Chiesi Pharma AB

Tel: +46 8 753 35 20

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.