**VEDLEGG I**

PREPARATOMTALE

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

PROCYSBI 25 mg enterokapsler, harde

PROCYSBI 75 mg enterokapsler, harde

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

PROCYSBI 25 mg kapsel, hard

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

PROCYSBI 75 mg kapsel, hard

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

**3. LEGEMIDDELFORM**

Enterokapsel, hard.

PROCYSBI 25 mg kapsel, hard

Lyseblå harde kapsler, str. 3, påtrykt «25 mg» med hvitt blekk og en lyseblå hette påtrykt «PRO» logoen med hvitt blekk.

PROCYSBI 75 mg kapsel, hard

Lyseblå harde kapsler, str. 0, påtrykt «75 mg» med hvitt blekk og en mørkeblå hette påtrykt «PRO» logoen med hvitt blekk.

**4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

**4.1 Indikasjoner**

PROCYSBIer 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 leukocyttundersett (f.eks. granulocyttanalyse) eller den blandede leukocyttanalysen 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 leukocyttanalysen) 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 den målrettede vedlikeholdsdose av PROCYSBI. Den målrettede vedlikeholdsdosen er 1,3 g/m2/dag, fordelt på to doser, gitt hver 12. time. 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 testinglaboratorier.

*Nylig diagnostisert pediatrisk populasjon*

Den målrettede vedlikeholdsdosen på 1,3 gram/m2/dag kan tilnærmes i henhold til følgende tabell, som tar overflateområde samt vekt i betraktning.

| **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.

*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

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.

*Glemte doser*

Hvis en dose glemmes, skal den tas så snart som mulig. Hvis det er fire timer eller mindre til neste dose, hopp over den glemte dosen og gå tilbake til den vanlige doseringsplanen. Dosen skal ikke fordobles.

*Administrasjon sammen med mat*

Cysteaminbitartrat kan gis med en syrlig 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 reproduserbar 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 nedenfor.

*Strø på mat*

Kapsler for enten morgen- eller kveldsdose bør åpnes og innholdet strøs på ca. 100 gram eplemos eller bærgelé. 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 akseptabel syreholdig væske - fruktjuice (som appelsinjuice eller enhver syrlig fruktjuice) eller vann. Blandingen må spises innen 2 timer etter at den er tilberedt, og den skal være nedkjølt fra tidspunktet for tilberedelsen til tidspunktet for administrering.

*Administrasjon via sonde*

Kapsler for enten morgen- eller kveldsdose bør åpnes og innholdet strøs på ca. 100 gram eplemos eller bærgelé. Rør innholdet forsiktig inn i den bløte maten for å få en blanding av cysteamingranulat og mat. Blandingen skal deretter gis via gastrostomisonde, nesesonde eller gastro‑jejunostomisonde. Blandingen må spises innen 2 timer etter at den er tilberedt, og den skal være nedkjølt fra tidspunktet for tilberedelsen til tidspunktet for administrering.

*Strø i appelsinjuice* *eller annen syreholdig fruktjuice eller vann*

Kapsler for enten morgen- eller kveldsdose bør åpnes og innholdet strøs i 100 til 150 ml syreholdig fruktjuice eller vann. Administreringsalternativer oppgis nedenfor:

* Mulighet 1 / sprøyte: Rør forsiktig i 5 minutter og sug deretter blandingen med cysteamingranulat og syreholdig fruktjuice eller vann opp i en doseringssprøyte.
* Mulighet 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 må drikkes innen 30 minutter etter at den er tilberedt, og den skal være nedkjølt fra tidspunktet for tilberedelsen til tidspunktet for administrering.

**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 bein 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, 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 rettidig behandling bør gis når det skjer for å unngå synstap.

Viktige opplysninger om noen av hjelpestoffene i PROCYSBI

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‑enzymer, 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 tyreoideahormoner. 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**

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. Cysteaminbitartratskal 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 og pasienten må informeres om den mulige teratogene risikoen forbundet med cysteamin.

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 (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥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:

| **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:* Leddhyperekstensjon, 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**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, 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.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Per–Protokoll (PP) populasjon (N=39)** | | |
|  | Cysteaminbitartrat med umiddelbar frisetting | PROCYSBI |
| Leukocyttcystinnnivå  (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 |
| Leukocyttcystinnnivå  (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 PROCYSBIsom 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 % oguavhengig 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‑enzymer, 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 mutasjonsprøvingsstudie («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 kroppsvektsøkning 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. Enkeltdoser 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**](http://en.wikipedia.org/wiki/Pharmaceutical_drug) **OPPLYSNINGER**

**6.1 Fortegnelse over 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**

24 måneder

Holdbarhet ved bruk: 30 dager

**6.4 Oppbevaringsbetingelser**

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.

**6.5 Emballasje (type og innhold)**

PROCYSBI 25 mg kapsel, hard

50 ml hvit HDPE-flaske som inneholder 60 kapsler med en 2‑i‑1 tørkemiddelsylinder og en oksygenabsorpsjonsmiddelsylinder, med en barnesikret lukkeanordning av polypropylen.

Hver flaske inneholder to plastsylindre for ekstra beskyttelse mot fuktighet og luft.

La de to sylindrene være i hver sin flaske ved bruk av flasken. Sylindrene kan kastes med flasken etter bruk.

PROCYSBI 75 mg kapsel, hard

400 ml hvit HDPE-flaske som inneholder 250 kapsler med en 2‑i‑1 tørkemiddelsylinder og to oksygenabsorpsjonsmiddelsylindre, med en barnesikret lukkeanordning av polypropylen.

Hver flaske inneholder tre plastsylindre for ekstra beskyttelse mot fuktighet og luft.

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

**6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

PROCYSBI 25 mg kapsel, hard

EU/1/13/861/001

PROCYSBI 75 mg kapsel, hard

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 (European Medicines Agency, EMEA) <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)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter 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.
* **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal skaffe til veie en pedagogisk pakke rettet mot alle leger som forventes å forskrive PROCYSBI før lanseringen.

Denne opplæringspakken tar sikte på å styrke bevisstheten om viktige identifiserte og potensielle risikoer samt valg av egnede pasienter, behovet for dosetitrering og pasientovervåking.

Opplæringspakken for leger bør inneholde sikkerhetssjekklisten, preparatomtalen og pakningsvedlegget.

Sikkerhetssjekklisten skal fremheve følgende:

* Risikoen for teratogenisitet og relevante risikominimeringsaktiviteter:
* Kvinner i fertil alder bør informeres om risikoen for teratogenisitet
* For kvinner i fertil alder skal en negativ graviditetstest bekreftes før behandling
* Kvinner i fertil alder bør anbefales å bruke adekvat prevensjon under behandlingen
* Kvinner i fertil alder bør rådes til å varsle behandlende lege hvis de blir gravide under behandlingen
* Risikoen for fibroserende kolonopati og relevante risikominimeringsaktiviteter:
* Pasienter bør informeres om den potensielle risikoen for fibroserende kolonopati
* Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på fibroserende kolonopati og bes om å varsle behandlende lege dersom tilstanden utvikler seg
* Veiledning om valg av egnede pasienter og dosetitrering
* Behovet for overvåking av cystinnivået i hvite blodceller, full blodstatus og leverfunksjon
* Behovet for jevnlig å overvåke huden og vurdere røntgenundersøkelser av benvev ved behov
* Behovet for å gi pasienter råd om:
* Posologi og administrasjonsmåte
* Behovet for å ta kontakt med behandlende lege dersom de opplever følgende hendelser:
  + - * Problemer med eller endringer i huden
      * Endringer i sine normale fordøyelsesvaner
      * Slapphet, søvnighet, depresjon, anfall
      * Enhver mistanke om graviditet

Innehaver av markedsføringstillatelsen må bli enig om innholdet og formatet på det pedagogiske materialet, samt en kommunikasjonsplan, med rette nasjonale myndighet før distribusjon av opplæringspakken.

**VEDLEGG III**

**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

A. MERKING

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN 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 kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(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 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**

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 DEN 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 kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(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 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/1/13/861/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**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 DEN INDRE EMBALLASJE**

**FLASKE**

**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 kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(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**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC:

SN:

NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**FLASKE**

**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 kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(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/1/13/861/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC:

SN:

NN:

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.

- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.

- 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
* dersom du ammer

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg 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» – Administrasjonsmetode).
* Alvorlige hudlesjoner kan forekomme hos pasienter som behandles med høye doser av cysteamin. Legen vil rutinemessig overvåke hud og bein 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 jevnlige synsundersøkelser for å identifisere denne tilstanden da tidlig behandling kan forhindre synstap.

**Andre legemidler og PROCYSBI**

Rådfør deg 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» – Administrasjonsmetode.

**Graviditet og amming**

Rådfør deg 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. 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 din 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.

**Doseplan**

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 godkjennelse.

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

**Behandlingsvarighet**

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

**Administrasjonsmetode**

Du skal ta dette legemidlet kun gjennom munnen.

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

- 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. Ikke gi harde enterokapsler til barn under 6 år fordi de kan ha vanskelig for å svelge dem, og de kan kveles. For pasienter som ikke kan svelge en hel kapsel, kan den harde enterokapselen åpnes og innholdet strøs på mat (for eksempel eplemos eller gelé av bær) eller blandet med en sur drikke (slik som appelsinjuice eller enhver syrlig juice) eller vann. Rådfør deg med barnets lege for fullstendig anvisning.

- Den medisinske behandlingen kan 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 PROCYSBIenn 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 må ikke ta en 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 legebehandling:**

* 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. Rapporter 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 døsige (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, kvalme, oppkast, tap av matlyst, 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: hodepine, øresus, svimmelhet, kvalme, 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):

* diare
* feber
* følelse av søvnighet

**Vanlige bivirkninger**

* ubehagelig pust- og kroppslukt
* halsbrann
* trøtthet

**Mindre vanlige bivirkninger**

* leggsmerte
* skoliose (avvik i ryggsøylen)
* 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, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). 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 flaskeetiketten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

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

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). Hver harde enterokapsel inneholder 25 mg eller 75 mg cysteamin.
* Andre innholdsstoffer er:
  + I kapslene: mikrokrystallinsk cellulose, metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1), hypromellose, talkum, trietylsitrat, natriumlaurylsulfat.
  + 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. Den lyseblå hetten er påtrykt PRO‑logoen i hvitt blekk og den lyseblå hoveddelen er påtrykt «25 mg» i hvitt blekk. En hvit plastflaske inneholder 60 kapsler. Hetten er barnesikret og har en folieforsegling. Hver flaske inneholder to plastsylindre for ekstra beskyttelse mot fuktighet og luft.
* PROCYSBI 75 mg presenteres som blå harde enterokapsler. Den mørkeblå hetten er påtrykt PRO‑logoen i hvitt blekk og den lyseblå hoveddelen er påtrykt «75 mg» i hvitt blekk. En hvit plastflaske inneholder 250 kapsler. Hetten er barnesikret og har en folieforsegling. Hver flaske inneholder tre plastsylindre for ekstra beskyttelse mot fuktighet og luft.
* Oppbevar sylindrene i hver flaske ved bruk av flasken. Sylindrene kan kastes med flasken 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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Chiesi sa/nv  Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00 | **Lietuva**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 |
| **България**  Chiesi Bulgaria EOOD  Teл.: + 359 29201205 | **Luxembourg/Luxemburg**  Chiesi sa/nv  Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00 |
| **Česká republika**  Chiesi CZ s.r.o.  Tel: + 420 261221745 | **Magyarország**  Chiesi Hungary Kft.  Tel.: + 36-1-429 1060 |
| **Danmark**  Chiesi Pharma AB  Tlf: + 46 8 753 35 20 | **Malta**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 |
| **Deutschland**  Chiesi GmbH  Tel: + 49 40 89724-0 | **Nederland**  Chiesi Pharmaceuticals B.V.  Tel: + 31 88 501 64 00 |
| **Eesti**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | **Norge**  Chiesi Pharma AB  Tlf: + 46 8 753 35 20 |
| **Ελλάδα**  Chiesi Hellas AEBE  Τηλ: + 30 210 6179763 | **Österreich**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 |
| **España**  Chiesi España, S.A.U.  Tel: + 34 93 494 8000 | | **Polska**  Chiesi Poland Sp. z.o.o.  Tel.: + 48 22 620 1421 |
| **France**  Chiesi S.A.S.  Tél: + 33 1 47688899 | | **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 | | **Slovenija**  Chiesi Slovenija d.o.o.  Tel: + 386-1-43 00 901 |
| **Ísland**  Chiesi Pharma AB  Sími: +46 8 753 35 20 | | **Slovenská republika**  Chiesi Slovakia s.r.o.  Tel: + 421 259300060 |
| **Italia**  Chiesi Italia S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | | **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 | | **United Kingdom**  Chiesi Ltd  Tel: + 44 (0)161 488 5555 |

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret <http://www.ema.europa.eu>.