

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PROCYSBI, enterokapsler, hårde, 25 mg
PROCYSBI, enterokapsler, hårde, 75 mg

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

PROCYSBI 25 mg hård enterokapsel

Hver hård enterokapsel indeholder 25 mg cysteamin (som mercaptaminbitartrat).

PROCYSBI 75 mg hård enterokapsel

Hver hård enterokapsel indeholder 75 mg cysteamin (som mercaptaminbitartrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Enterokapsel, hård.

PROCYSBI 25 mg hård enterokapsel

Lyseblå hårde kapsler, størrelse 3 (15,9 x 5,8 mm), med påskriften "25 mg" med hvid trykfarve, og lyseblå overdel med påtrykt "PRO"-logo med hvid trykfarve.

PROCYSBI 75 mg hård enterokapsel

Lyseblå hårde kapsler, størrelse 0 (21,7 x 7,6 mm), med påskriften "75 mg" med hvid trykfarve, og mørkeblå overdel med påtrykt "PRO"-logo med hvid trykfarve.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

PROCYSBI er indiceret til behandling af bevist nefropatisk cystinose. Cysteamin nedsætter akkumuleringen af cystin i visse celler (f.eks. leukocytter, muskel- og leverceller) hos patienter med nefropatisk cystinose, og når behandlingen indledes tidligt, forsinker cysteamin udviklingen af nyresvigt.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med PROCYSBI bør initieres under ledelse af en læge med erfaring i behandling af cystinose.

Behandlingen med cysteamin skal begynde, så snart diagnosen er bekræftet (dvs. forhøjet indhold af cystin i leukocytterne) for at patienten skal opnå størst mulig fordel af behandlingen.

Dosering

Cystinkoncentrationen i leukocytterne kan for eksempel måles ved flere forskellige teknikker, såsom specifikke undergrupper af leukocytter (f.eks. granulocytanalyse) eller den blandede leukocytanalyse, hvor hver analyse har forskellige målværdier. Sundhedspersoner skal referere til analysespecifikke behandlingsmål fra de individuelle testlaboratorier, når de tager beslutninger om diagnose og PROCYSBI-dosering for patienter med cystinose. For eksempel er det terapeutiske mål at holde

leukocyttens indhold af cystin < 1 nmol hemicystin/mg protein (målt med den blandede leukocytanalyse) 30 minutter efter doseringen. For de patienter, der får en stabil dosis af PROCYSBI og ikke har let adgang til at få målt de hvide blodlegemers (leukocytter) cystinindhold, skal behandlingen sigte mod, at cysteamin i plasma holdes > 0,1 mg/l 30 minutter efter doseringen. Tidspunktet for bestemmelsen: PROCYSBI skal administreres hver 12. time. Bestemmelsen af cystin i leukocytter og/eller cysteamin i plasma skal ske 12,5 timer efter den foregående aftendosis, dvs. 30 minutter efter den påfølgende morgendosis.

Skift fra cysteaminbitartrat, hårde kapsler, med hurtig udløsning

Patienter med cystinose, der er i behandling med cysteaminbitartrat med hurtig udløsning, kan skifte til en samlet daglig dosis af PROCYSBI, der svarer til den tidligere samlede daglige dosis af cysteaminbitartrat med hurtig udløsning. Den totale daglige dosis skal deles i to og administreres hver 12. time. Den anbefalede maksimale dosis af cysteamin er 1,95 g/m²/dag. En dosering over 1,95 g/m²/dag frarådes (se pkt. 4.4).

Patienter, der overgår fra cysteaminbitartrat med hurtig udløsning til PROCYSBI, bør have kontrolleret leukocyttens cystinindhold inden for 2 uger og efterfølgende hver tredje måned for at vurdere, om dosis er optimal som ovenfor beskrevet.

Nydiagnostiserede voksne patienter

Nydiagnostiserede voksne patienter skal begynde med 1/6 til 1/4 af den tilsigtede vedligeholdelsesdosis af PROCYSBI. Den tilsigtede vedligeholdelsesdosis er 1,3 g/m²/dag, fordelt på to doser med 12 timers mellemrum (se nedenstående tabel 1). Dosis bør øges, hvis der er tilstrækkelig tolerance, og leukocyttens cystinindhold forbliver > 1 nmol hemicystin/mg protein (målt med den blandede leukocytanalyse). Den anbefalede maksimale dosis af cysteamin er 1,95 g/m²/dag. En dosering over 1,95 g/m²/dag frarådes (se pkt. 4.4).

Målværdierne angivet i produktresuméet er fastlagt med den blandede leukocytanalyse. Det bør bemærkes, at behandlingsmål for cystindepletion er analysespecifikke, og forskellige analyser har specifikke behandlingsmål. Derfor skal sundhedspersoner referere til analysespecifikke behandlingsmål fra de individuelle testlaboratorier.

Nydiagnosticeret pædiatrisk population

Den tilsigtede vedligeholdelsesdosis på 1,3 g/m²/dag kan tilnærmes ved hjælp af nedenstående tabel, der både tager hensyn til overfladeareal og vægt

Tabel 1: Anbefalet dosis

Vægt i kg	Anbefalet dosis 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	1 000

*En højere dosis kan være nødvendig for at opnå målkoncentrationen af cystin i leukocytter.

En dosering over 1,95 g/m²/dag frarådes.

Glemte doser

Hvis en dosis glemmes, bør den tages så hurtigt som muligt. Hvis der er mindre end 4 timer til næste dosis, skal patienten dog overspringe den glemte dosis og fortsætte efter den faste doseringsplan. Der må ikke tages en dobbelt dosis.

Særlige populationer

Patienter med ringe tolerabilitet

Patienter med ringe tolerabilitet vil stadig have væsentlig fordel af at få sænket leukocytternes cystinindhold til under 2 nmol hemicystin/mg protein (målt med den blandede leukocytanalyse). For at nå dette niveau kan cysteamindosis øges til højst 1,95 g/m²/dag. En dosering på 1,95 g/m²/dag af cysteaminbitartrat med hurtig udløsning er forbundet med øget seponering af behandlingen på grund af intolerans og øget forekomst af bivirkninger. Ved indledende dårlig tolerabilitet af cysteamin på grund af gastrointestinale symptomer eller forbigående hududslæt bør behandlingen midlertidigt seponeres for derefter at genoptages med en lavere dosering, der gradvis øges til det hensigtsmæssige niveau (se pkt. 4.4).

Dialysepatienter og post-transplantationspatienter:

Hos dialysepatienter har visse former for cysteamin undertiden været dårligere tolereret (medfører flere bivirkninger). Hos disse patienter anbefales tættere overvågning af leukocytternes cystinniveau.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Normalt er dosisjustering ikke nødvendig, men leukocytternes cystinniveau bør følges.

Patienter med nedsat leverfunktion

Normalt er dosisjustering ikke nødvendig, men leukocytternes cystinniveau bør følges.

Administration

Oral anvendelse

Dette lægemiddel kan administreres ved at sluge de intakte kapsler samt drysse kapselindholdet (enterokorn) på mad eller det kan administreres via en mavesonde.

Kapsler og kapselindhold må ikke knuses eller tygges.

Administration sammen med et måltid

Cysteaminbitartrat kan administreres sammen med en syrlig frugtjuice eller vand.

Cysteaminbitartrat bør ikke gives sammen med et måltid med højt fedt- eller proteinindhold eller med frossen mad såsom is. Måltider og mejeriprodukter bør konsekvent undgås i mindst 1 time før og 1 time efter doseringen med PROCYSBI. Patienter, der ikke kan faste så længe, bør nøjes med et lille måltid (~100 gram) (fortrinsvis kulhydrater) i tidsrummet fra en time før til en time efter administration af PROCYSBI. Det er vigtigt, at doseringen af PROCYSBI i forhold til måltiderne finder sted på en konsekvent og ensartet måde (se pkt. 5.2).

Til pædiatriske patienter med risiko for aspiration (under seks år) åbnes de hårde kapsler, og indholdet drysses på mad eller drikke som angivet i pkt. 6.6.

For instruktioner om lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof, enhver form for cysteamin (mercaptamin) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Overfølsomhed over for penicillamin.
- Amning.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

En dosering over 1,95 g/m²/dag frarådes (se pkt. 4.2).

Det er ikke påvist, at oral indtagelse af cysteamin forhindrer aflejring af cystinkrystaller i øjet. Når cysteamin-øjendråber anvendes til dette formål, bør behandlingen derfor fortsætte.

Hvis der konstateres eller planlægges graviditet, bør behandlingen tages op til nøje overvejelse, og patienten skal oplyses om den teratogene risiko ved cysteamin (se pkt. 4.6).

På grund af risikoen for aspiration (se pkt. 4.2) bør hele PROCYSBI hårde kapsler ikke gives til børn under ca. 6 år.

Dermatologiske risici

Der er beskrevet tilfælde, hvor dosisreduktion af cysteamin medførte bedring af alvorlige hudlæsioner hos patienter, der var behandlet med høje doser af cysteaminbitartrat med hurtig udløsning eller med andre salte af cysteamin. Lægen bør rutinemæssigt overvåge hud og knogler hos patienter i behandling med cysteamin.

Hud- eller knogleforandringer bør medføre dosisreduktion eller seponering af cysteamin. Behandlingen kan genoptages med lavere dosis under tæt overvågning og derefter langsomt titreres til en passende terapeutisk dosis (se pkt. 4.2). Hvis der opstår svært hududslæt såsom erythema multiforme bullosa eller toksisk epidermal nekrolyse, bør behandlingen med cysteamin ikke genoptages (se pkt. 4.8).

Gastrointestinale risici

Der er rapporteret gastrointestinal ulceration og blødning ved behandling med cysteaminbitartrat med hurtig udløsning. Lægen bør være opmærksom på tegn på ulceration og blødning og bør oplyse patienter og/eller omsorgsgivere om tegnene og symptomerne på alvorlig gastrointestinal toksicitet og om, hvad de skal gøre, hvis de iagttager dem.

I forbindelse med cysteamin er set gastrointestinale symptomer bestående af kvalme, opkastning, anoreksi og mavesmerter.

Strikturer på ileocökum og colon (fibroserende colonsygdom) blev først beskrevet hos patienter med cystisk fibrose, der fik høje doser af pankreasenzymet som tabletter med enterocoating af methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1), der er et af hjælpestofferne i PROCYSBI. Som sikkerhedsforanstaltning bør usædvanlige eller ændrede abdominalsymptomer vurderes lægeligt for at udelukke muligheden af fibroserende colonsygdom.

Centralnervesystemet (CNS)

CNS-symptomer såsom krampeanfald, letargi, somnolens, depression og encefalopati er blevet sat i forbindelse med cysteamin. Hvis der opstår CNS-symptomer, bør patienten vurderes omhyggeligt og dosis om nødvendigt justeres. Patienterne bør undgå potentielt farlige aktiviteter, indtil virkningerne af cysteamin på deres mentale funktion kendes (se pkt. 4.7).

Leukopeni og abnorm leverfunktion

Cysteamin er undertiden blevet sat i forbindelse med reversibel leukopeni og abnorm leverfunktion. Derfor bør blodtælling og leverfunktion overvåges.

Benign intrakraniell hypertension

Ved behandling med cysteaminbitartrat er indberettet benign intrakraniell hypertension (eller pseudotumor cerebri) og/eller papilødem, der svandt ved tilføjelse af diuretikabehandling (erfaringer efter markedsføring med cysteaminbitartrat med hurtig udløsning). Patienten bør instrueres om at fortælle om ethvert af følgende symptomer: hovedpine, tinnitus, svimmelhed, kvalme, diplopi, sløret syn, synstab, smerter bag øjnene og smerter ved øjenbevægelser. Der kræves jævnlig øjenundersøgelse for at diagnosticere denne tilstand tidligt og i givet fald behandle den rettidigt, så synstab undgås.

PROCYSBI indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Det kan ikke udelukkes, at cysteamin medfører klinisk relevant induktion af CYP-enzymmer, hæmning af P-gp og BCRP i tarmen og hæmning af transportproteiner for optagelse i leveren (OATP1B1, OATP1B3 and OCT1).

Koadministration med elektrolyt- og mineralsubstitution

Cysteamin kan administreres sammen med substitution af de elektrolytter (bortset fra bikarbonat) og mineraler, der anvendes til behandling af Fanconis syndrom, samt vitamin D og thyroideahormon. Administration af bikarbonat bør finde sted mindst en time før eller en time efter PROCYSBI for at undgå potentiel hurtigere udløsning af cysteamin.

Indometacin er hos nogle patienter blevet anvendt samtidig med cysteamin. Hos nyretransplanterede patienter er afstødningshindrende medicin blevet anvendt sammen med cysteamin.

In vivo koadministration af protonpumpehæmmeren omeprazol havde ingen indvirkning på eksponeringen for cysteaminbitartrat.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal informeres om risikoen for teratogenicitet og rådes til at bruge en tilstrækkelig kontraceptionsmetode i løbet af behandlingen. En negativ graviditetstest skal bekræftes inden behandlingen påbegyndes.

Graviditet

Der er ingen tilstrækkelige data fra anvendelse af cysteamin til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet, herunder teratogenese (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Virkningen på graviditet af ubehandlet cystinose er ligeledes ukendt. Cysteaminbitartrat bør derfor ikke anvendes under graviditeten, navnlig ikke i første trimester, medmindre det er klart nødvendigt (se pkt. 4.4).

Hvis der konstateres eller planlægges graviditet, bør behandlingen tages op til nøje overvejelse.

Amning

Det er ukendt, om cysteamin udskilles i human mælk. På grund af resultaterne af dyreforsøg hos diegivende hunner og nyfødte (se pkt. 5.3) er amning imidlertid kontraindiceret hos kvinder i behandling med PROCYSBI (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Dyreforsøg har vist påvirkning af fertiliteten (se pkt. 5.3). Azoospermi er beskrevet hos mandlige patienter med cystinose.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Cysteamin påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Cysteamin kan forårsage sløvhed. I begyndelsen af behandlingen bør patienten ikke udføre potentielt farlige aktiviteter, før lægemidlets påvirkning af den pågældende patient kendes.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Cysteaminbitartrat i formuleringen med hurtig udløsning forventes at give bivirkninger hos ca. 35 % af patienterne. Bivirkningerne omfatter hovedsagelig mave-tarmsystemet og centralnervesystemet. Ved optræden af sådanne bivirkninger efter initiering af behandlingen med cysteamin kan der opnås bedre tolerabilitet ved midlertidig seponering og gradvis genoptagelse af behandlingen.

I kliniske undersøgelser med raske forsøgspersoner var de hyppigste bivirkninger gastrointestinale symptomer (16 %), hovedsageligt som enkeltepisoder af let eller moderat sværhed. Hos raske forsøgspersoner var bivirkningsprofilen den samme som hos patienter hvad angår gastrointestinale forstyrrelser (diarré og abdominalsmerter).

Tabel over bivirkninger

Hyppigheden af bivirkninger er defineret ved brug af den følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), meget sjælden ($< 1/10000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet i rækkefølge efter aftagende alvorlighed:

Tabel 2: Bivirkninger

MedDRA-systemorganklasse	Hyppighed: bivirkning
Blod og lymfesystem	<i>Ikke almindelig:</i> Leukopeni
Immunsystemet	<i>Ikke almindelig:</i> Anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring	<i>Meget almindelig:</i> Anoreksi
Psykiske forstyrrelser	<i>Ikke almindelig:</i> Nervøsitet, hallucinationer
Nervesystemet	<i>Almindelig:</i> Hovedpine, encefalopati
	<i>Ikke almindelig:</i> Somnolens, kramper
Mave-tarm-kanalen	<i>Meget almindelig:</i> Opkastning, kvalme, diarré
	<i>Almindelig:</i> Abdominalsmerter, dårlig ånde, dyspepsi, gastroenteritis
	<i>Ikke almindelig:</i> Gastrointestinalt ulcus
Hud og subkutane væv	<i>Almindelig:</i> Unormal hudlugt, udslæt
	<i>Ikke almindelig:</i> Ændret hårfarve, striae i huden, skrøbelig hud (molluskoide pseudotumorer på albuerne)
Knogler, led, muskler og bindevæv	<i>Ikke almindelig:</i> Hyperekstension af led, smerter i benene, genu valgum, osteopeni, kompressionsbrud, skoliose
Nyrer og urinveje	<i>Ikke almindelig:</i> Nefrotisk syndrom
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<i>Meget almindelig:</i> Letargi, pyreksi
	<i>Almindelig:</i> Asteni
Undersøgelser	<i>Almindelig:</i> Leverfunktionsprøver abnorme

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Erfaringer fra kliniske undersøgelser med PROCYSBI

I kliniske undersøgelser, der sammenlignede PROCYSBI med cysteaminbitartrat med hurtig udløsning, fik en tredjedel af patienterne meget hyppige gastrointestinale forstyrrelser (kvalme, opkastning, abdominalsmerter). Desuden sås hyppige symptomer fra nervesystemet (hovedpine, somnolens, letargi) og hyppige generaliserede symptomer (asteni).

Erfaringer efter markedsføring med cysteaminbitartrat med hurtig udløsning

I forbindelse med cysteaminbitartrat med hurtig udløsning er indberettet benign intrakraniell hypertension (eller pseudotumor cerebri) med papilødem, hudlæsioner, molluskoide pseudotumorer, striae i huden, skrøbelig hud, hyperekstension af led, smerter i benene, genu valgum, osteopeni, kompressionsfrakturer og skoliose (se pkt. 4.4).

Der er indberettet to tilfælde af nefrotisk syndrom, der opstod inden for 6 måneder efter initiering af behandlingen og gradvis bedredes efter seponering. Histologisk sås i det ene tilfælde membranøs glomerulonefritis af det renale allotransplantat, og i det andet interstitiel nefritis som følge af hypersensitivitet.

Der er indberettet enkelte tilfælde, der minder om Ehlers-Danlos syndrom, på albuerne af børn i kronisk behandling med høje doser af forskellige cysteaminformuleringer (cysteaminhydrochlorid, cysteamin eller cysteaminbitartrat), hovedsageligt i højere dosis end den maksimale dosis på 1,95 g/m²/dag. Disse hudlæsioner har i visse tilfælde været forbundet med striae i huden og knogleforandringer, der først blev opdaget ved røntgenundersøgelse. De indberettede knogleforandringer var genu valgum, smerter i benene, hypermobile led, osteopeni, kompressionsbrud og skoliose. I de få tilfælde, hvor der blev foretaget histopatologisk undersøgelse af huden, tydede resultaterne på angioendoteliomatose. Én patient døde efterfølgende af akut cerebral iskæmi med udtalt vaskulopati. Hudforandringerne på albuerne svandt hos nogle patienter ved dosisreduktion af cysteamin med hurtig udløsning (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Overdosering med cysteamin kan medføre tiltagende letargi.

Ved en eventuel overdosering bør der gives passende støttende behandling til opretholdelse af respiration og kredsløb. Der kendes ingen specifik antidot. Det er ukendt, om cysteamin fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre stofskiftesygdomme, midler mod cystinose, aminosyrer og derivater, ATC-kode: A16AA04.

Cysteamin er den simpleste stabile aminothioler og er et nedbrydningsprodukt af aminosyren cystein. Cysteamin deltager i lysosomerne i en thiol-disulfid-udvekslingsreaktion, hvor cystin omdannes til cystein og det blandede disulfid cystein-cysteamin, der begge kan forlade lysosomet hos patienter med cystinose.

Leukocytternes cystinindhold er $< 0,2$ nmol hemicystin/mg protein hos normale personer, og sædvanligvis under 1 nmol hemicystin/mg protein hos personer, som er heterozygote for cystinose, målt med den blandede leukocytanalyse. Hos personer med cystinose er leukocytternes cystinindhold forhøjet til over 2 nmol hemicystin/mg protein.

Hos sådanne patienter overvåges leukocytternes cystinindhold for at bestemme doseringens egnethed, idet målingen finder sted 30 minutter efter doseringen med PROCYSBI.

En randomiseret farmakokinetisk og farmakodynamisk afgørende fase 3-PK og PD overkrydsningsundersøgelse (som også var den første randomiserede undersøgelse nogensinde med cysteaminbitartrat med hurtig udløsning) viste, at patienter i steady-state behandling med PROCYSBI hver 12. time (Q12H) vedvarende var relativt depleteret for cystin i leukocytterne i forhold til cysteaminbitartrat med hurtig udløsning hver 6. time (Q6H). Der blev randomiseret 43 patienter: 27 børn i alderen 6-12 år, 15 unge voksne i alderen 12-21 år og 1 voksen med cystinose og med nativ nyrefunktion baseret på en skønnet glomerulær filtrationshastighed (GFR) (korrigeret for kropsoverfladeareal) > 30 ml/minut/1,73 m². Af disse 43 patienter udgik 2 søskende i slutningen af den første overkrydsningsperiode, den ene på grund af en planlagt operation; 41 patienter gennemførte protokollen. 2 patienter blev udelukket fra pr.-protokol analysen, da deres cystinindhold i leukocytterne steg til over 2 nmol hemicystin/mg protein i perioden med behandling med cysteamin med hurtig udløsning. 39 patienter blev inkluderet i den endelige analyse pr. protokol af den primære virkning.

Tabel 3: Sammenligning af cystinniveauer i leukocytter efter administration af cysteaminbitartrat med hurtig udløsning og PROCYSBI

Pr.-protokol (PP) population (N=39)		
	Cysteaminbitartrat med hurtig udløsning	PROCYSBI
Cystinindhold i leukocytter (mindste kvadraters gennemsnit \pm standardfejl) i nmol hemicystin/mg protein*	0,44 \pm 0,05	0,51 \pm 0,05
Behandlingseffekt (mindste kvadraters gennemsnit \pm standardfejl; 95,8 % SI; p-værdi)	0,08 \pm 0,03; [0,01; 0,15]; $<0,0001$	
Populationen af alle evaluerbare patienter (ITT) (N=41)		
	Cysteaminbitartrat med hurtig udløsning	PROCYSBI
Cystinindhold i leukocytter (mindste kvadraters gennemsnit \pm standardfejl) i nmol hemicystin/mg protein*	0,74 \pm 0,14	0,53 \pm 0,14
Behandlingseffekt (mindste kvadraters gennemsnit \pm standardfejl; 95,8 % SI; p-værdi)	-0,21 \pm 0,14; [-0,48; 0,06]; $<0,001$	

*Målt med den blandede leukocytanalyse

40 af 41 (40/41) patienter, der gennemførte fase 3-undersøgelsen, indgik i en prospektiv undersøgelse med PROCYSBI, der forblev åben så længe PROCYSBI ikke kunne ordineres af patientens behandlende læge. I denne undersøgelse var leukocytternes cystinindhold, målt med den blandede leukocytanalyse, altid i gennemsnit under optimal kontrol med < 1 nmol hemicystin/mg protein. Den skønnede glomerulære filtrationshastighed (eGFR) ændrede sig ikke i den undersøgte population.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den relative biotilgængelighed er ca. 125 % i forhold til cysteamin med hurtig udløsning.

Fødeindtagelse nedsætter absorptionen af PROCYSBI: Fødeindtagelse 30 minutter før dosering medfører således ca. 35 % lavere eksponering, og fødeindtagelse 30 minutter efter dosering medfører ca. 16 og 45 % lavere eksponering for henholdsvis hele og åbnede kapsler). Fødeindtagelse to timer efter administration havde ingen indflydelse på absorptionen af PROCYSBI.

Fordeling

In vitro plasmaproteinbindingen af cysteamin, der hovedsagelig bindes til albumin, er ca. 54 % og uafhængig af lægemidlets plasmakoncentration i hele det terapeutiske område.

Biotransformation

Udskillelsen af uændret cysteamin i urinen er påvist at være mellem 0,3 % og 1,7 % af den totale daglige dosis, baseret på data fra fire patienter; cysteamin udskilles hovedsagelig som sulfat.

In vitro-data tyder på, at cysteaminbitartrat metaboliseres af en række forskellige CYP-enzymmer, herunder CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1. CYP2A6 og CYP3A4 var ikke involveret i metaboliseringen af cysteaminbitartrat under eksperimentelle betingelser.

Elimination

Den terminale halveringstid af cysteaminbitartrat er ca. 4 timer.

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

In vitro: Cysteaminbitartrat er et substrat for P-gp og OCT2, men ikke for BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 eller OCT1. Cysteaminbitartrat hæmmer ikke OAT1, OAT3 eller OCT2.

Særlige populationer

Farmakokinetikken af cysteaminbitartrat er ikke undersøgt hos særlige populationer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I publicerede undersøgelser med cysteamin er beskrevet kromosomforandringer i dyrkede eukaryote cellelinier, men specifikke undersøgelser med cysteamin viste hverken mutagene effekter ved Ames test eller klastogene effekter i mikronucleustest hos mus. Der sås ingen mutagene virkninger i en undersøgelse med bakteriel tilbage mutation ("Ames test") af det cysteaminbitartrat, der anvendes til PROCYSBI.

Reproduktionsundersøgelser viste embryoføtale toksiske effekter (resorptioner og postimplantationstab) hos rotter ved et dosisniveau på 100 mg/kg/dag og hos kaniner ved en cysteamindosis på 50 mg/kg/dag. Der er beskrevet teratogene virkninger hos rotter ved indgift af cysteamin i en dosis på 100 mg/kg/dag i hele organogeneseperioden.

Dette svarer til 0,6 g/m²/dag hos rotten, hvilket er lidt under det halve af den anbefalede kliniske vedligeholdelsesdosis af cysteamin, dvs. 1,3 g/m²/dag. Der sås nedsat fertilitet hos rotter ved 375 mg/kg/dag, en dosis, der forsinkede væksten i kropsvægt. Denne dosis nedsatte ligeledes ungerens vægtstigning og overlevelse under laktation. Høje doser cysteamin forringer diegivende moderdyrs evne til at ernære deres unger. En enkelt dosis af stoffet hæmmer sekretionen af prolaktin hos dyr.

Administration af cysteamin til nyfødte rotter medførte katarakt.

Ved oral og parenteral indgift af høje doser cysteamin opstår der ulcus duodeni hos rotter og mus, men ikke hos aber. Stoffet medfører depletion af somatostatin ved eksperimentel indgift hos flere dyrearter. Konsekvensen heraf for lægemidlets kliniske anvendelse kendes ikke.

Der er ikke udført karcinogenicitetsundersøgelser med cysteaminbitartrat som enterokapsler.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

cellulose, mikrokrySTALLINSK
methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1)
hypromellose
talcum
triethylcitrat
natriumlaurilsulfat

Kapselskal

gelatine
titaniumdioxid (E171)
indigocarmin (E132)

Trykfarve

shellac
povidon K-17
titaniumdioxid (E171)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år
Opbevaringstid i brug: 30 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod lys og fugt.
Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C efter åbning.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PROCYSBI 25 mg hård enterokapsel

50 ml hvid HDPE-flaske indeholdende 60 hårde enterokapsler med n 2-i-1-cylinder med tørremiddel og én iltabsorberende cylinder; børnesikkert lukke af polypropylen.
Hver flaske indeholder to cylindre af plast til ekstra beskyttelse mod fugt og luft.
Begge cylindre skal forblive i flasken under anvendelsen. Cylindrene kan kasseres sammen med flasken efter brug.

PROCYSBI 75 mg hård enterokapsel

400 ml hvid HDPE-flaske indeholdende 250 hårde enterokapsler med en 2-i-1-cylinder med tørremiddel og to iltabsorberende cylindre; børnesikret lukke af polypropylen. Hver flaske indeholder tre cylindre af plast til ekstra beskyttelse mod fugt og luft. Alle 3 cylindre skal forblive i flasken under anvendelsen. Cylindrene kan kasseres sammen med flasken efter brug.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Håndtering

Indtagelse ved drysning på maden

Kapslerne til morgen- eller aftendosis åbnes, og indholdet drysses på ca. 100 gram æblemos eller frugtsyltetøj. Der omrøres forsigtigt, så cysteamin-granulatet fra kapslerne blandes op i den bløde mad. Hele denne blanding skal indtages. Dette kan efterfølges af 250 ml af en acceptabel syrlig drik – frugtjuice (f.eks. appelsinjuice eller enhver anden syrlig frugtjuice) eller vand. Blandingen skal indtages senest to timer efter at den er tilberedt, og kan opbevares nedkølet fra tilberedningen til indtagelsen.

Administration gennem sonde

Kapslerne til morgen- eller aftendosis åbnes, og indholdet drysses på ca. 100 gram æblemos eller frugtsyltetøj. Indholdet omrøres forsigtigt, så cysteamin-granulatet blandes op i den bløde mad. Blandingen gives derefter gennem gastrostomisonde, nasogastrisk sonde eller gastrostomi-jejunostomi-sonde ved brug af en sprøjte med kateterspids. Inden administration af PROCYSBI: Frigør G-sondeknappen og fastgør sonden. Gennemskyl med 5 ml vand for at rense knappen. Træk blandingen op i sprøjten. Der anbefales et maksimalt blandingsvolumen på 60 ml i en sprøjte med kateterspids til brug med en lige, eller bolus, sonde. Anbring åbningen på sprøjten indeholdende blandingen med PROCYSBI/æblemos/frugtsyltetøj i sondens åbning og fyld den helt med blandingen: hvis der trykkes forsigtigt på sprøjten og sonden holdes horisontalt under administration kan det hjælpe med at undgå problemer med tilstopning. For at undgå tilstopning anbefales det også at anvende viskøs mad, som f.eks. æblemos eller frugtsyltetøj, ved en hastighed på ca. 10 ml hver 10. sekund, indtil sprøjten er helt tom. Gentag det ovenfor beskrevne trin indtil hele blandingen er givet. Efter administration af PROCYSBI trækkes 10 ml frugtjuice eller vand op i en anden sprøjte og G-sonden gennemskyles for at sikre, at intet af blandingen med æblemos/frugtsyltetøj og granulat sætter sig fast på G-sonden. Blandingen skal administreres senest 2 timer efter tilberedningen og kan opbevares nedkølet fra tilberedningen til indtagelsen. Intet af blandingen må gemmes.

Indtagelse ved drysning i appelsinjuice eller anden syrlig frugtjuice eller vand

Kapslerne til den pågældende morgen- eller aftendosis åbnes, og indholdet drysses i 100-150 ml syrlig frugtjuice eller vand. Nedenfor er angivet forskellige administrationsmåder.

- Mulighed 1/Sprøjte: Der omrøres forsigtigt i 5 minutter, hvorefter blandingen af granulat af cysteamin og syrlig frugtjuice eller vand suges op i en doseringssprøjte.
- Mulighed 2/Kop: Blandingen omrøres forsigtigt i 5 minutter i en kop eller rystes forsigtigt i fem minutter i en kop med låg (f.eks. med drikketud). Blandingen af granulat af cysteamin og syrlig frugtjuice eller vand drikkes.

Blandingen skal indgives (drikkes) senest 30 minutter efter tilberedning, og kan opbevares nedkølet fra tilberedningen til indtagelsen.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 06.09.2013
Dato for seneste fornyelse: 26.07.2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PROCYSBI 75 mg enterogranulat
PROCYSBI 300 mg enterogranulat

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

PROCYSBI 75 mg enterogranulat

Hvert brev indeholder 75 mg cysteamin (som mercaptaminbitartrat).

PROCYSBI 300 mg enterogranulat

Hvert brev indeholder 300 mg cysteamin (som mercaptaminbitartrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Enterogranulat

Hvidt til off-white granulat.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

PROCYSBI er indiceret til behandling af bevist nefropatisk cystinose. Cysteamin nedsætter akkumuleringen af cystin i visse celler (f.eks. leukocytter, muskel- og leverceller) hos patienter med nefropatisk cystinose, og når behandlingen indledes tidligt, forsinker cysteamin udviklingen af nyresvigt.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med PROCYSBI bør initieres under ledelse af en læge med erfaring i behandling af cystinose.

Behandlingen med cysteamin skal begynde, så snart diagnosen er bekræftet (dvs. forhøjet indhold af cystin i leukocytterne) for at patienten skal opnå størst mulig fordel af behandlingen.

Dosering

Cystinkoncentrationen i leukocytterne kan for eksempel måles ved flere forskellige teknikker, såsom specifikke undergrupper af leukocytter (f.eks. granulocytanalyse) eller den blandede leukocytanalyse, hvor hver analyse har forskellige målværdier. Sundhedspersoner skal referere til analysespecifikke behandlingsmål fra de individuelle testlaboratorier, når de tager beslutninger om diagnose og PROCYSBI-dosering for patienter med cystinose. For eksempel er det terapeutiske mål at holde leukocytternes indhold af cystin < 1 nmol hemicystin/mg protein (målt med den blandede leukocytanalyse) 30 minutter efter doseringen. For de patienter, der får en stabil dosis af PROCYSBI og ikke har let adgang til at få målt de hvide blodlegemers (leukocytter) cystinindhold, skal behandlingen sigte mod, at cysteamin i plasma holdes $> 0,1$ mg/l 30 minutter efter doseringen. Tidspunktet for bestemmelsen: PROCYSBI skal administreres hver 12. time. Bestemmelsen af cystin i leukocytter og/eller cysteamin i plasma skal ske 12,5 timer efter den foregående aftendosis, dvs. 30 minutter efter den påfølgende morgendosis.

Skift fra cysteaminbitartrat, hårde kapsler, med hurtig udløsning

Patienter med cystinose, der er i behandling med cysteaminbitartrat med hurtig udløsning, kan skifte til en samlet daglig dosis af PROCYSBI, der svarer til den tidligere samlede daglige dosis af cysteaminbitartrat med hurtig udløsning. Den totale daglige dosis skal deles i to og administreres hver 12. time. Den anbefalede maksimale dosis af cysteamin er 1,95 g/m²/dag. En dosering over 1,95 g/m²/dag frarådes (se pkt. 4.4).

Patienter, der overgår fra cysteaminbitartrat med hurtig udløsning til PROCYSBI, bør have kontrolleret leukocytternes cystinindhold inden for 2 uger og efterfølgende hver tredje måned for at vurdere, om dosis er optimal som ovenfor beskrevet.

Nydiagnostiserede voksne patienter

Nydiagnostiserede voksne patienter skal begynde med 1/6 til 1/4 af den tilsigtede vedligeholdelsesdosis af PROCYSBI. Den tilsigtede vedligeholdelsesdosis er 1,3 g/m²/dag, fordelt på to doser med 12 timers mellemrum (se nedenstående tabel 1). Dosis bør øges, hvis der er tilstrækkelig tolerance, og leukocytternes cystinindhold forbliver > 1 nmol hemicystin/mg protein (målt med den blandede leukocytanalyse). Den anbefalede maksimale dosis af cysteamin er 1,95 g/m²/dag. En dosering over 1,95 g/m²/dag frarådes (se pkt. 4.4).

Målværdierne angivet i produktresuméet er fastlagt med den blandede leukocytanalyse. Det bør bemærkes, at behandlingsmål for cystindepletion er analysespecifikke, og forskellige analyser har specifikke behandlingsmål. Derfor skal sundhedspersoner referere til analysespecifikke behandlingsmål fra de individuelle testlaboratorier.

Nydiagnosticeret pædiatrisk population

Den tilsigtede vedligeholdelsesdosis på 1,3 g/m²/dag kan tilnærmes ved hjælp af nedenstående tabel, der både tager hensyn til overfladeareal og vægt

Tabel 1: Anbefalet dosis

Vægt i kg	Anbefalet dosis 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	1 000

*En højere dosis kan være nødvendig for at opnå målkoncentrationen af cystin i leukocytter.

En dosering over 1,95 g/m²/dag frarådes.

Det kan overvejes at anvende PROCYSBI 25 mg hårde enterokapsler for at nå den målrettede vedligeholdelsesdosis.

Glemte doser

Hvis en dosis glemmes, bør den tages så hurtigt som muligt. Hvis der er mindre end 4 timer til næste dosis, skal patienten dog overspringe den glemte dosis og fortsætte efter den faste doseringsplan. Der må ikke tages en dobbelt dosis.

Særlige populationer

Patienter med ringe tolerabilitet

Patienter med ringe tolerabilitet vil stadig have væsentlig fordel af at få sænket leukocytternes cystinindhold til under 2 nmol hemicystin/mg protein (målt med den blandede leukocytanalyse). For at

nå dette niveau kan cysteamindosis øges til højst 1,95 g/m²/dag. En dosering på 1,95 g/m²/dag af cysteaminbitartrat med hurtig udløsning er forbundet med øget seponering af behandlingen på grund af intolerans og øget forekomst af bivirkninger. Ved indledende dårlig tolerabilitet af cysteamin på grund af gastrointestinale symptomer eller forbigående hududslæt bør behandlingen midlertidigt seponeres for derefter at genoptages med en lavere dosering, der gradvis øges til det hensigtsmæssige niveau (se pkt. 4.4).

Dialysepatienter og post-transplantationspatienter:

Hos dialysepatienter har visse former for cysteamin undertiden været dårligere tolereret (medfører flere bivirkninger). Hos disse patienter anbefales tættere overvågning af leukocytternes cystinniveau.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Normalt er dosisjustering ikke nødvendig, men leukocytternes cystinniveau bør følges.

Patienter med nedsat leverfunktion

Normalt er dosisjustering ikke nødvendig, men leukocytternes cystinniveau bør følges.

Administration

Oral anvendelse

Dette lægemiddel kan administreres ved at åbne brevet og drysse indholdet af brevet (enterokorn) på mad eller drikke, eller det kan administreres via en mavesonde.

Granulatet må ikke knuses eller tygges, da det hæmmer enterobelægningen.

Administration sammen med et måltid

Cysteaminbitartrat kan administreres sammen med en syrlig frugtjuice eller vand.

Cysteaminbitartrat bør ikke gives sammen med et måltid med højt fedt- eller proteinindhold eller med frossen mad såsom is. Måltider og mejeriprodukter bør konsekvent undgås i mindst 1 time før og 1 time efter doseringen med PROCYSBI. Patienter, der ikke kan faste så længe, bør nøjes med et lille måltid (~100 gram) (fortrinsvis kulhydrater) i tidsrummet fra en time før til en time efter administration af PROCYSBI. Det er vigtigt, at doseringen af PROCYSBI i forhold til måltiderne finder sted på en konsekvent og ensartet måde (se pkt. 5.2)

For instruktioner om lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof, enhver form for cysteamin (mercaptamin) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Overfølsomhed over for penicillamin.
- Amning.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

En dosering over 1,95 g/m²/dag frarådes (se pkt. 4.2).

Det er ikke påvist, at oral indtagelse af cysteamin forhindrer aflejring af cystinkrystaller i øjet. Når cysteamin-øjendråber anvendes til dette formål, bør behandlingen derfor fortsætte.

Hvis der konstateres eller planlægges graviditet, bør behandlingen tages op til nøje overvejelse, og patienten skal oplyses om den teratogene risiko ved cysteamin (se pkt. 4.6).

Dermatologiske risici

Der er beskrevet tilfælde, hvor dosisreduktion af cysteamin medførte bedring af alvorlige hudlæsioner hos patienter, der var behandlet med høje doser af cysteaminbitartrat med hurtig udløsning eller med

andre salte af cysteamin. Lægen bør rutinemæssigt overvåge hud og knogler hos patienter i behandling med cysteamin.

Hud- eller knogleforandringer bør medføre dosisreduktion eller seponering af cysteamin. Behandlingen kan genoptages med lavere dosis under tæt overvågning og derefter langsomt titreres til en passende terapeutisk dosis (se pkt. 4.2). Hvis der opstår svært hududslæt såsom erythema multiforme bullosa eller toksisk epidermal nekrolyse, bør behandlingen med cysteamin ikke genoptages (se pkt. 4.8).

Gastrointestinale risici

Der er rapporteret gastrointestinal ulceration og blødning ved behandling med cysteaminbitartrat med hurtig udløsning. Lægen bør være opmærksom på tegn på ulceration og blødning og bør oplyse patienter og/eller omsorgsgivere om tegnene og symptomerne på alvorlig gastrointestinal toksicitet og om, hvad de skal gøre, hvis de iagttager dem.

I forbindelse med cysteamin er set gastrointestinale symptomer bestående af kvalme, opkastning, anoreksi og mavesmerter.

Strikturer på ileocækum og colon (fibroserende colonsygdom) blev først beskrevet hos patienter med cystisk fibrose, der fik høje doser af pankreasenzymen som tabletter med enterocoating af methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1), der er et af hjælpestofferne i PROCYSBI. Som sikkerhedsforanstaltning bør usædvanlige eller ændrede abdominalsymptomer vurderes lægeligt for at udelukke muligheden af fibroserende colonsygdom.

Centralnervesystemet (CNS)

CNS-symptomer såsom krampeanfald, letargi, somnolens, depression og encefalopati er blevet sat i forbindelse med cysteamin. Hvis der opstår CNS-symptomer, bør patienten vurderes omhyggeligt og dosis om nødvendigt justeres. Patienterne bør undgå potentielt farlige aktiviteter, indtil virkningerne af cysteamin på deres mentale funktion kendes (se pkt. 4.7).

Leukopeni og abnorm leverfunktion

Cysteamin er undertiden blevet sat i forbindelse med reversibel leukopeni og abnorm leverfunktion. Derfor bør blodtælling og leverfunktion overvåges.

Benign intrakraniell hypertension

Ved behandling med cysteaminbitartrat er indberettet benign intrakraniell hypertension (eller pseudotumor cerebri) og/eller papilødem, der svandt ved tilføjelse af diuretikabehandling (erfaringer efter markedsføring med cysteaminbitartrat med hurtig udløsning). Patienten bør instrueres om at fortælle om ethvert af følgende symptomer: hovedpine, tinnitus, svimmelhed, kvalme, diplopi, sløret syn, synstab, smerter bag øjnene og smerter ved øjenbevægelser. Der kræves jævnlig øjenundersøgelse for at diagnosticere denne tilstand tidligt og i givet fald behandle den rettidigt, så synstab undgås.

PROCYSBI indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Det kan ikke udelukkes, at cysteamin medfører klinisk relevant induktion af CYP-enzymen, hæmning af P-gp og BCRP i tarmen og hæmning af transportproteiner for optagelse i leveren (OATP1B1, OATP1B3 and OCT1).

Koadministration med elektrolyt- og mineralsubstitution

Cysteamin kan administreres sammen med substitution af de elektrolytter (bortset fra bikarbonat) og mineraler, der anvendes til behandling af Fanconis syndrom, samt vitamin D og thyroideahormon. Administration af bikarbonat bør finde sted mindst en time før eller en time efter PROCYSBI for at undgå potentiel hurtigere udløsning af cysteamin.

Indometacin er hos nogle patienter blevet anvendt samtidig med cysteamin. Hos nyretransplanterede patienter er afstødningshindrende medicin blevet anvendt sammen med cysteamin.

In vivo koadministration af protonpumpehæmmeren omeprazol havde ingen indvirkning på eksponeringen for cysteaminbitartrat.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal informeres om risikoen for teratogenicitet og rådes til at bruge en tilstrækkelig kontractionsmetode i løbet af behandlingen. En negativ graviditetstest skal bekræftes inden behandlingen påbegyndes.

Graviditet

Der er ingen tilstrækkelige data fra anvendelse af cysteamin til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet, herunder teratogenese (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Virkningen på graviditet af ubehandlet cystinose er ligeledes ukendt. Cysteaminbitartrat bør derfor ikke anvendes under graviditeten, navnlig ikke i første trimester, medmindre det er klart nødvendigt (se pkt. 4.4).

Hvis der konstateres eller planlægges graviditet, bør behandlingen tages op til nøje overvejelse.

Amning

Det er ukendt, om cysteamin udskilles i human mælk. På grund af resultaterne af dyreforsøg hos diegivende hunner og nyfødte (se pkt. 5.3) er amning imidlertid kontraindiceret hos kvinder i behandling med PROCYSBI (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Dyreforsøg har vist påvirkning af fertiliteten (se pkt. 5.3). Azoospermi er beskrevet hos mandlige patienter med cystinose.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Cysteamin påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Cysteamin kan forårsage sløvhed. I begyndelsen af behandlingen bør patienten ikke udføre potentielt farlige aktiviteter, før lægemidlets påvirkning af den pågældende patient kendes.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Cysteaminbitartrat i formuleringen med hurtig udløsning forventes at give bivirkninger hos ca. 35 % af patienterne. Bivirkningerne omfatter hovedsagelig mave-tarmsystemet og centralnervesystemet. Ved optræden af sådanne bivirkninger efter initiering af behandlingen med cysteamin kan der opnås bedre tolerabilitet ved midlertidig seponering og gradvis genoptagelse af behandlingen.

I kliniske undersøgelser med raske forsøgspersoner var de hyppigste bivirkninger gastrointestinale symptomer (16 %), hovedsageligt som enkeltepisoder af let eller moderat sværhed. Hos raske forsøgspersoner var bivirkningsprofilen den samme som hos patienter hvad angår gastrointestinale forstyrrelser (diarré og abdominalsmerter).

Tabel over bivirkninger

Hyppigheden af bivirkninger er defineret ved brug af den følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), meget sjælden ($< 1/10000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet i rækkefølge efter aftagende alvorlighed:

Tabel 2: *Bivirkninger*

MedDRA-systemorganklasse	Hyppighed: bivirkning
Blod og lymfesystem	<i>Ikke almindelig:</i> Leukopeni
Immunsystemet	<i>Ikke almindelig:</i> Anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring	<i>Meget almindelig:</i> Anoreksi
Psykiske forstyrrelser	<i>Ikke almindelig:</i> Nervøsitet, hallucinationer
Nervesystemet	<i>Almindelig:</i> Hovedpine, encefalopati
	<i>Ikke almindelig:</i> Somnolens, kramper
Mave-tarm-kanalen	<i>Meget almindelig:</i> Opkastning, kvalme, diarré
	<i>Almindelig:</i> Abdominalsmerter, dårlig ånde, dyspepsi, gastroenteritis
	<i>Ikke almindelig:</i> Gastrointestinalt ulcus
Hud og subkutane væv	<i>Almindelig:</i> Unormal hudlugt, udslæt
	<i>Ikke almindelig:</i> Ændret hårfarve, striae i huden, skrøbelig hud (molluskoide pseudotumorer på albuerne)
Knogler, led, muskler og bindevæv	<i>Ikke almindelig:</i> Hyperekstension af led, smerter i benene, genu valgum, osteopeni, kompressionsbrud, skoliose
Nyrer og urinveje	<i>Ikke almindelig:</i> Nefrotisk syndrom
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<i>Meget almindelig:</i> Letargi, pyreksi
	<i>Almindelig:</i> Asteni
Undersøgelser	<i>Almindelig:</i> Leverfunktionsprøver abnorme

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Erfaringer fra kliniske undersøgelser med PROCYSBI

I kliniske undersøgelser, der sammenlignede PROCYSBI med cysteaminbitartrat med hurtig udløsning, fik en tredjedel af patienterne meget hyppige gastrointestinale forstyrrelser (kvalme, opkastning, abdominalsmerter). Desuden sås hyppige symptomer fra nervesystemet (hovedpine, somnolens, letargi) og hyppige generaliserede symptomer (asteni).

Erfaringer efter markedsføring med cysteaminbitartrat med hurtig udløsning

I forbindelse med cysteaminbitartrat med hurtig udløsning er indberettet benign intrakraniell hypertension (eller pseudotumor cerebri) med papilødem, hudlæsioner, molluskoide pseudotumorer, striae i huden, skrøbelig hud, hyperekstension af led, smerter i benene, genu valgum, osteopeni, kompressionsfrakturer og skoliose (se pkt. 4.4).

Der er indberettet to tilfælde af nefrotisk syndrom, der opstod inden for 6 måneder efter initiering af behandlingen og gradvis bedredes efter seponering. Histologisk sås i det ene tilfælde membranøs glomerulonefritis af det renale allotransplantat, og i det andet interstitiel nefritis som følge af hypersensitivitet.

Der er indberettet enkelte tilfælde, der minder om Ehlers-Danlos syndrom, på albuerne af børn i kronisk behandling med høje doser af forskellige cysteaminformuleringer (cysteaminhydrochlorid, cysteamin eller cysteaminbitartrat), hovedsageligt i højere dosis end den maksimale dosis på 1,95 g/m²/dag. Disse hudlæsioner har i visse tilfælde været forbundet med striae i huden og knogleforandringer, der først blev opdaget ved røntgenundersøgelse. De indberettede knogleforandringer var genu valgum, smerter i benene, hypermobile led, osteopeni, kompressionsbrud og skoliose. I de få tilfælde, hvor der blev foretaget histopatologisk undersøgelse af huden, tydede resultaterne på angioendoteliomatose. En patient døde efterfølgende af akut cerebral iskæmi med udtalt vaskulopati. Hudforandringerne på albuerne svandt hos nogle patienter ved dosisreduktion af cysteamin med hurtig udløsning (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering med cysteamin kan medføre tiltagende letargi.

Ved en eventuel overdosering bør der gives passende støttende behandling til opretholdelse af respiration og kredsløb. Der kendes ingen specifik antidot. Det er ukendt, om cysteamin fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre stofskiftesygdomme, midler mod cystinose, aminosyrer og derivater, ATC-kode: A16AA04.

Cysteamin er den simpleste stabile aminothioler og er et nedbrydningsprodukt af aminosyren cystein. Cysteamin deltager i lysosomerne i en thiol-disulfid-udvekslingsreaktion, hvor cystin omdannes til cystein og det blandede disulfid cystein-cysteamin, der begge kan forlade lysosomet hos patienter med cystinose.

Leukocytternes cystininhold er < 0,2 nmol hemicystin/mg protein hos normale personer, og sædvanligvis under 1 nmol hemicystin/mg protein hos personer, som er heterozygote for cystinose, målt med den blandede leukocytanalyse. Hos personer med cystinose er leukocytternes cystininhold forhøjet til over 2 nmol hemicystin/mg protein.

Hos sådanne patienter overvåges leukocytternes cystininhold for at bestemme doseringens egnethed, idet målingen finder sted 30 minutter efter doseringen med PROCYSBI.

En randomiseret farmakokinetisk og farmakodynamisk afgørende fase 3-PK og PD overkrydsningsundersøgelse (som også var den første randomiserede undersøgelse nogensinde med cysteaminbitartrat med hurtig udløsning) viste, at patienter i steady-state behandling med PROCYSBI hver 12. time (Q12H) vedvarende var relativt depleteret for cystin i leukocytterne i forhold til cysteaminbitartrat med hurtig udløsning hver 6. time (Q6H). Der blev randomiseret 43 patienter:

27 børn i alderen 6-12 år, 15 unge voksne i alderen 12-21 år og 1 voksen med cystinose og med nativ nyrefunktion baseret på en skønnet glomerulær filtrationshastighed (GFR) (korrigeret for kropsoverfladeareal) > 30 ml/minut/1,73 m². Af disse 43 patienter udgik 2 søskende i slutningen af den første overkrydsningsperiode, den ene på grund af en planlagt operation; 41 patienter gennemførte protokollen. 2 patienter blev udelukket fra pr.-protokol analysen, da deres cystininhold i leukocytter steg til over 2 nmol hemicystin/mg protein i perioden med behandling med cysteamin med hurtig udløsning. 39 patienter blev inkluderet i den endelige analyse pr. protokol af den primære virkning.

Tabel 3: Sammenligning af cystinniveauer i leukocytter efter administration af cysteaminbitartrat med hurtig udløsning og PROCYSBI

Pr.-protokol (PP) population (N=39)		
	Cysteaminbitartrat med hurtig udløsning	PROCYSBI
Cystininhold i leukocytter (mindste kvadraters gennemsnit \pm standardfejl) i nmol hemicystin/mg protein*	0,44 \pm 0,05	0,51 \pm 0,05
Behandlingseffekt (mindste kvadraters gennemsnit \pm standardfejl; 95,8 % SI; p-værdi)	0,08 \pm 0,03; [0,01; 0,15]; $<0,0001$	
Populationen af alle evaluerbare patienter (ITT) (N=41)		
	Cysteaminbitartrat med hurtig udløsning	PROCYSBI
Cystininhold i leukocytter (mindste kvadraters gennemsnit \pm standardfejl) i nmol hemicystin/mg protein*	0,74 \pm 0,14	0,53 \pm 0,14
Behandlingseffekt (mindste kvadraters gennemsnit \pm standardfejl; 95,8 % SI; p-værdi)	-0,21 \pm 0,14; [-0,48; 0,06]; $<0,001$	

*Målt med den blandede leukocytanalyse

40 af 41 (40/41) patienter, der gennemførte fase 3-undersøgelsen, indgik i en prospektiv undersøgelse med PROCYSBI, der forblev åben så længe PROCYSBI ikke kunne ordineres af patientens behandlende læge. I denne undersøgelse var leukocytternes cystininhold, målt med den blandede leukocytanalyse, altid i gennemsnit under optimal kontrol med < 1 nmol hemicystin/mg protein. Den skønnede glomerulære filtrationshastighed (eGFR) ændrede sig ikke i den undersøgte population.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den relative biotilgængelighed er ca. 125 % i forhold til cysteamin med hurtig udløsning.

Fødeindtagelse nedsætter absorptionen af PROCYSBI: Fødeindtagelse 30 minutter før dosering medfører således ca. 35 % lavere eksponering, og fødeindtagelse 30 minutter efter dosering medfører ca. 16 og 45 % lavere eksponering for henholdsvis hele og åbnede kapsler). Fødeindtagelse to timer efter administration havde ingen indflydelse på absorptionen af PROCYSBI.

Fordeling

In vitro plasmaproteinbindingen af cysteamin, der hovedsagelig bindes til albumin, er ca. 54 % og uafhængig af lægemidlets plasmakoncentration i hele det terapeutiske område.

Biotransformation

Udskillelsen af uændret cysteamin i urinen er påvist at være mellem 0,3 % og 1,7 % af den totale daglige dosis, baseret på data fra fire patienter; cysteamin udskilles hovedsagelig som sulfat.

In vitro-data tyder på, at cysteaminbitartrat metaboliseres af en række forskellige CYP-enzymmer, herunder CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1. CYP2A6 og CYP3A4 var ikke involveret i metaboliseringen af cysteaminbitartrat under eksperimentelle betingelser.

Elimination

Den terminale halveringstid af cysteaminbitartrat er ca. 4 timer.

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

In vitro: Cysteaminbitartrat er et substrat for P-gp og OCT2, men ikke for BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 eller OCT1. Cysteaminbitartrat hæmmer ikke OAT1, OAT3 eller OCT2.

Særlige populationer

Farmakokinetikken af cysteaminbitartrat er ikke undersøgt hos særlige populationer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I publicerede undersøgelser med cysteamin er beskrevet kromosomforandringer i dyrkede eukaryote cellelinier, men specifikke undersøgelser med cysteamin viste hverken mutagene effekter ved Ames test eller klastogene effekter i mikronucleustest hos mus. Der sås ingen mutagene virkninger i en undersøgelse med bakteriel tilbage mutation ("Ames test") af det cysteaminbitartrat, der anvendes til PROCYSBI.

Reproduktionsundersøgelser viste embryoføtale toksiske effekter (resorptioner og postimplantationstab) hos rotter ved et dosisniveau på 100 mg/kg/dag og hos kaniner ved en cysteamindosis på 50 mg/kg/dag. Der er beskrevet teratogene virkninger hos rotter ved indgift af cysteamin i en dosis på 100 mg/kg/dag i hele organogeneseperioden.

Dette svarer til 0,6 g/m²/dag hos rotten, hvilket er lidt under det halve af den anbefalede kliniske vedligeholdelsesdosis af cysteamin, dvs. 1,3 g/m²/dag. Der sås nedsat fertilitet hos rotter ved 375 mg/kg/dag, en dosis, der forsinkede væksten i kropsvægt. Denne dosis nedsatte ligeledes ungerens vægtstigning og overlevelse under laktation. Høje doser cysteamin forringer diegivende moderdyrs evne til at ernære deres unger. En enkelt dosis af stoffet hæmmer sekretionen af prolaktin hos dyr.

Administration af cysteamin til nyfødte rotter medførte katarakt.

Ved oral og parenteral indgift af høje doser cysteamin opstår der ulcus duodeni hos rotter og mus, men ikke hos aber. Stoffet medfører depletion af somatostatin ved eksperimentel indgift hos flere dyrearter. Konsekvensen heraf for lægemidlets kliniske anvendelse kendes ikke.

Der er ikke udført karcinogenicitetsundersøgelser med cysteaminbitartrat som enterokapsler.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

cellulose, mikrokrySTALLINSK
methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1)
hypromellose
talcum
triethylcitrat
natriumlaurilsulfat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Uåbnede breve kan opbevares i en enkelt periode på op til 4 måneder ved temperaturer under 25 °C beskyttet mod lys og fugt, hvorefter lægemidlet skal bortskaffes.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar brevene i den ydre karton for at beskytte mod lys og fugt.

Under lægemidlets holdbarhedstid kan det opbevares ved stuetemperatur (under 25 °C) i en enkelt periode på 4 måneder (se pkt. 6.3).

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Breve bestående af flerlagsfolie: polyethylentereftalat, aluminium og lavdensitet-polyethylen (LDPE).

Pakningsstørrelse på 120 breve.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Håndtering

Hvert brev er kun til engangsbrug

Indtagelse ved drysning på maden

Brevene til morgen- eller aftendosis åbnes, og indholdet drysses på ca. 100 gram æblemos eller frugtsyltetøj. Der omrøres forsigtigt, så cysteamin-granulatet fra kapslerne blandes op i den bløde mad. Hele denne blanding skal indtages. Dette kan efterfølges af 250 ml af en acceptabel syrlig væske – frugtjuice (f.eks. appelsinjuice eller enhver anden syrlig frugtjuice) eller vand. Blandingen skal indtages senest to timer efter at den er tilberedt, og kan opbevares nedkølet fra tilberedningen til indtagelsen.

Administration gennem sonde

Brevene til morgen- eller aftendosis åbnes, og indholdet drysses på ca. 100 gram æblemos eller frugtsyltetøj. Indholdet omrøres forsigtigt, så cysteamin-granulatet blandes op i den bløde mad. Blandingen gives derefter gennem gastrostomisonde, nasogastrisk sonde eller gastrostomi-jejunostomi-sonde ved brug af en sprøjte med kateterspids. Inden administration af PROCYSBI: Frigør G-sondeknappen og fastgør sonden. Gennemskyl med 5 ml vand for at rense

knappen. Træk blandingen op i sprøjten. Der anbefales et maksimalt blandingsvolumen på 60 ml i en sprøjte med kateterspids til brug med en lige, eller bolus, sonde. Anbring åbningen på sprøjten indeholdende blandingen med PROCYSBI/æblemos/frugtsyltetøj i sondens åbning og fyld den helt med blandingen: hvis der trykkes forsigtigt på sprøjten og sonden holdes horisontalt under administration kan det hjælpe med at undgå problemer med tilstopning. For at undgå tilstopning anbefales det også at anvende viskøs mad, som f.eks. æblemos eller frugtsyltetøj, ved en hastighed på ca. 10 ml hver 10. sekund, indtil sprøjten er helt tom. Gentag det ovenfor beskrevne trin indtil hele blandingen er givet. Efter administration af PROCYSBI trækkes 10 ml frugtjuice eller vand op i en anden sprøjte og G-sonden gennemskylles for at sikre, at intet af blandingen med æblemos/frugtsyltetøj og granulat sætter sig fast på G-sonden. Blandingen skal administreres senest 2 timer efter tilberedningen og kan opbevares nedkølet fra tilberedningen til indtagelsen. Intet af blandingen må gemmes.

Indtagelse ved drysning i appelsinjuice eller anden syrlig frugtjuice eller vand

Brevene til den pågældende morgen- eller aftendosis åbnes, og indholdet drysses i 100-150 ml syrlig frugtjuice eller vand. Nedenfor er angivet forskellige administrationsmåder.

- Mulighed 1/Sprøjte: Der omrøres forsigtigt i 5 minutter, hvorefter blandingen af granulat af cysteamin og syrlig frugtjuice eller vand suges op i en doseringssprøjte.
- Mulighed 2/Kop: Blandingen omrøres forsigtigt i 5 minutter i en kop eller rystes forsigtigt i fem minutter i en kop med låg (f.eks. med drikketud). Blandingen af granulat af cysteamin og syrlig frugtjuice eller vand drikkes.

Blandingen skal indgives (drikkes) senest 30 minutter efter tilberedning, og kan opbevares nedkølet fra tilberedningen til indtagelsen.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 06.09.2013
Dato for seneste fornyelse: 26.07.2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PROCYSBI, enterokapsler, hårde, 25 mg
cysteamin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 25 mg cysteamin (som mercaptaminbitartrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Enterokapsler, hårde

60 hårde enterokapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Skal kasseres 30 dage efter anbrud af folielukningen.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C efter åbning.
Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/861/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

PROCYSBI 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PROCYSBI, enterokapsler, hårde, 25 mg
cysteamin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 25 mg cysteamin (som mercaptaminbitartrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Enterokapsler, hårde

60 hårde enterokapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Skal kasseres 30 dage efter anbrud af folielukningen.

Dato for åbning:

Dato for bortskaffelse:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Må ikke opbevares over 25 °C efter åbning.

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/861/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PROCYSBI, enterokapsler, hårde, 75 mg
cysteamin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 75 mg cysteamin (som mercaptaminbitartrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Enterokapsler, hårde

250 hårde enterokapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Skal kasseres 30 dage efter anbrud af folielukningen.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C efter åbning.
Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/861/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

PROCYSBI 75 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PROCYSBI, enterokapsler, hårde, 75 mg
cysteamin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 75 mg cysteamin (som mercaptaminbitartrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Enterokapsler, hårde

250 hårde enterokapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Skal kasseres 30 dage efter anbrud af folielukningen.

Dato for åbning:

Dato for bortskaffelse:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Må ikke opbevares over 25 °C efter åbning.

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/861/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PROCYSBI, enterogranulat, 75 mg
cysteamin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev indeholder 75 mg cysteamin (som mercaptaminbitartrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Enterogranulat

120 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Hvert brev er kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Må ikke knuses eller tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar brevene i den ydre karton for at beskytte mod lys og fugt.
Uåbnede breve kan opbevares i en enkelt periode på op til 4 måneder ved temperaturer under 25 °C,
hvorefter lægemidlet skal bortskaffes.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/861/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

PROCYSBI 75 mg granulat

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREV

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

PROCYSBI 75 mg enterogranulat
cysteamin

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Oral anvendelse

Kun til engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

75 mg

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PROCYSBI, enterogranulat, 300 mg
cysteamin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev indeholder 300 mg cysteamin (som mercaptaminbitartrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Enterogranulat

120 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Hvert brev er kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Må ikke knuses eller tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar brevene i den ydre karton for at beskytte mod lys og fugt.
Uåbnede breve kan opbevares i en enkelt periode på op til 4 måneder ved temperaturer under 25 °C,
hvorefter lægemidlet skal bortskaffes.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/861/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

PROCYSBI 300 mg granulat

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREV

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

PROCYSBI 300 mg enterogranulat
cysteamin

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Oral anvendelse

Engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

300 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

PROCYSBI, enterokapsler, hårde, 25 mg

PROCYSBI, enterokapsler, hårde, 75 mg

cysteamin (mercaptaminbitartrat)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage PROCYSBI
3. Sådan skal du tage PROCYSBI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk/.

1. Virkning og anvendelse

PROCYSBI indeholder det aktive stof cysteamin (der også kaldes mercaptamin) og anvendes til behandling af nefropatisk cystinose hos børn og voksne. Cystinose er en stofskiftesygdom, der påvirker kroppens funktioner og medfører unormal ophobning af aminosyren cystin i en række organer, såsom nyrerne, øjnene, musklerne, bugspytkirtlen og hjernen. Ophobning af cystin medfører skade på nyrerne og udskillelse af store mængder glukose, proteiner og elektrolytter. Sygdommen rammer forskellige organer afhængigt af patientens alder.

PROCYSBI er et lægemiddel, der reagerer med cystin og nedsætter cellernes indhold af cystin. Behandlingen med cysteamin skal påbegyndes straks efter bekræftelse af diagnosen nefropatisk cystinose for at patienten skal få størst mulig fordel af behandlingen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage PROCYSBI

Tag ikke PROCYSBI

- hvis du er allergisk over for cysteamin (der også kaldes mercaptamin) eller et af de øvrige indholdsstoffer i PROCYSBI (angivet i afsnit 6)
- hvis du er allergisk over for penicillamin (det er ikke “penicillin”, men et lægemiddel, der bruges til behandling af Wilsons sygdom).
- hvis du ammer

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager PROCYSBI.

- Da oral indtagelse af cysteamin ikke forhindrer aflejring af cystinkrystaller i øjet, skal du derfor fortsætte med at tage de cysteamin øjendråber, du har fået ordineret.
- Hele cysteaminkapsler bør ikke gives til børn under seks år på grund af risikoen for, at de får dem i den gale hals (se afsnit 3 ”Sådan skal du tage PROCYSBI – Administration”).

- Høje doser af cysteamin kan medføre alvorlige skader på huden. Lægen vil rutinemæssigt overvåge din hud og dine knogler og om nødvendigt nedsætte dosis eller standse behandlingen (se afsnit 4).
- Behandling med cysteamin kan medføre mavesår, tarmsår og blødning (se afsnit 4).
- Cysteamin kan give andre symptomer fra tarmene såsom kvalme, opkastning, appetitløshed og mavepine. Lægen vil muligvis afbryde eller ændre doseringen, hvis disse tegn optræder.
- Fortæl det til lægen, hvis du får usædvanlige eller ændrede symptomer fra maven.
- Cysteamin kan give symptomer såsom krampeanfald, træthed, svimmelhed, depression og hjernesygdom (encefalopati). Hvis du får sådanne symptomer, skal du sige det til lægen, som da vil tilpasse din dosis.
- Cysteamin kan give abnorm leverfunktion eller nedsat antal hvide blodlegemer (leukopeni). Lægen vil rutinemæssigt overvåge dine blodtal og din leverfunktion.
- Lægen vil overvåge dig for godartet forhøjet intrakranielt tryk (falsk hjernetumor [PTC]) og/eller hævelse af synsnerven (papilødem), som forekommer ved behandling med cysteamin. Du vil regelmæssigt få undersøgt øjnene med henblik på denne tilstand, da rettidig behandling kan forebygge synstab.

Brug af anden medicin sammen med PROCYSBI

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller for nylig har taget anden medicin. Hvis lægen udskriver bikarbonat, skal du ikke tage det samtidig med PROCYSBI, men mindst en time før eller mindst en time efter lægemidlet.

Brug af PROCYSBI sammen med mad og drikke

Du skal forsøge at undgå måltider med højt indhold af fedt eller proteiner i mindst 1 time før og 1 time efter, du tager PROCYSBI, samt madvarer eller væsker, der kan sænke syreindholdet i maven, som f.eks. mælk eller yoghurt. Hvis dette ikke er muligt, kan du spise et lille måltid (ca. 100 g, fortrinsvis kulhydrater, f.eks. brød, pasta, frugt) i tidsrummet fra en time før til en time efter indtagelse af PROCYSBI.

Tag kapslen med en syrlig drik (appelsinjuice eller anden syrlig juice) eller vand. Hvis børn og patienter har problemer med at synke, henvises til afsnit 3 ”Sådan skal du tage PROCYSBI - Administration”.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Du må ikke bruge dette lægemiddel, hvis du er gravid, navnlig i de første tre måneder af graviditeten. Inden du påbegynder behandlingen skal du have en graviditetstest med et negativt resultat, og under behandlingsforløbet skal du bruge en tilstrækkelig præventionsmetode. Hvis du er en kvinde, der planlægger graviditet eller bliver gravid, skal du straks tale med lægen om at stoppe med behandlingen med dette lægemiddel, da det kan skade det ufødte barn at fortsætte behandlingen.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du ammer (se afsnit 2 under ”Tag ikke PROCYSBI”).

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel kan bevirke nogen døsigthed. I begyndelsen af behandlingen må du ikke føre motorkøretøj, betjene maskiner eller foretage andre farlige aktiviteter, før du ved, hvordan lægemidlet påvirker dig.

PROCYSBI indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage PROCYSBI

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis til dig eller dit barn afhænger af din eller dit barns alder og vægt. Den normale vedligeholdelsesdosis er 1,3 g/m²/dag.

Dosisplan

Tag dette lægemiddel to gange dagligt med 12 timers mellemrum. Du skal prøve at undgå måltider og mejeriprodukter mindst 1 time før og 1 time efter doseringen med PROCYSBI for at få størst mulig fordel af lægemidlet. Hvis dette ikke er muligt, kan du spise et lille måltid (ca. 100 g, fortrinsvis kulhydrater, f.eks. brød, pasta, frugt) i tidsrummet fra en time før til en time efter indtagelse af PROCYSBI.

Det er vigtigt at tage PROCYSBI på samme måde fra gang til gang.

Tag hverken mere eller mindre af lægemidlet uden lægens godkendelse.

Den samlede dosis må normalt ikke være over 1,95 g/m²/dag.

Behandlingsvarighed

Behandlingen med PROCYSBI er livslang og skal følge lægens anvisninger.

Administration

Du må kun tage dette lægemiddel gennem munden.

Overhold følgende for at PROCYSBI skal virke korrekt:

- For patienter, som kan sluge kapslen hel:
Slug hele kapslen med en syrlig drik (appelsinjuice eller anden syrlig juice) eller vand. Kapsler eller kapselindhold må ikke knuses eller tygges. Børn under 6 år vil muligvis ikke kunne sluge de hårde enterokapsler og kan kvæles i dem. Du kan give PROCYSBI til børn under 6 år ved at åbne kapslen og drysse indholdet over som anvist nedenfor.

- For patienter, der ikke kan sluge hele kapslen, eller som bruger sonde:
Drysses over maden
Åbn de hårde enterokapsler og drys indholdet (granulatet) på ca. 100 gram mad, såsom æblemos eller frugtsyltetøj.
Rør forsigtigt granulatet op i den bløde mad, så der dannes en blanding af granulat og mad. Spis hele blandingen. Drik dernæst ca. 250 ml syrlig drik (såsom appelsinjuice eller enhver anden syrlig juice) eller vand for at gøre det nemmere at synke blandingen.
Hvis du ikke straks spiser blandingen, kan du opbevare den nedkølet (2 °C - 8 °C) fra tilberedningstidspunktet til administrationstidspunktet og spise den inden for 2 timer efter tilberedning. Intet af blandingen må gemmes i mere end 2 timer.

Administration gennem en sonde:

Åbn de hårde enterokapsler og drys indholdet (granulatet) på ca. 100 gram æblemos eller frugtsyltetøj. Rør forsigtigt granulatet op i den bløde mad, så der dannes en blanding af granulat og den bløde mad. Administrer blandingen gennem gastrostomisonde, nasogastrisk sonde eller gastrostomi-jejunostomi-sonde ved brug af en sprøjte med kateterspids. Inden administration af PROCYSBI: Frigør G-sondeknappen og fastgør sonden. Gennemskyl med 5 ml vand for at rense knappen. Træk blandingen op i sprøjten. Der anbefales et maksimalt blandingsvolumen på 60 ml i en sprøjte med kateterspids til brug med en lige, eller bonus, sonde. Anbring åbningen på sprøjten indeholdende PROCYSBI og madblandingen i sondens åbning og fyld den helt med blandingen: hvis der trykkes forsigtigt på sprøjten og sonden holdes horisontalt under administration kan det hjælpe med at undgå problemer med tilstopning. For at undgå tilstopning anbefales det at anvende viskøs mad, som f.eks. æblemos eller frugtsyltetøj, ved en hastighed på

ca. 10 ml hver 10. sekund, indtil sprøjten er helt tom. Gentag det ovenfor beskrevne trin indtil hele blandingen er givet. Efter administration af PROCYSBI trækkes 10 ml frugtjuice eller vand op i en anden sprøjte og G-sonden gennemskylles for at sikre, at intet af PROCYSBI og madblandingen sætter sig fast på G-sonden.

Hvis du ikke straks indtager blandingen, kan du opbevare den nedkølet (2 °C - 8 °C) fra tilberedningstidspunktet til administrationstidspunktet og indtage den inden for 2 timer efter tilberedning. Intet af blandingen må gemmes i mere end 2 timer.

Få nærmere vejledning hos den læge, der behandler barnet, om hvordan produktet gives korrekt gennem sonde, og hvis du oplever problemer med tilstopning.

Tilsæt indholdet til appelsinjuice eller anden syrlig frugtjuice eller vand:

Åbn den hårde enterokapsel og drys indholdet (granulat) i ca. 100 til 150 ml syrlig frugtjuice (såsom appelsinjuice eller enhver anden syrlig juice) eller vand. Omrør forsigtigt blandingen med PROCYSBI i 5 minutter, enten ved at blande i en kop eller ryste i en kop med låg (f.eks. med drikketud), og drik blandingen.

Hvis du ikke straks drikker blandingen, kan du opbevare den nedkølet (2 °C - 8 °C) fra tilberedningstidspunktet til administrationstidspunktet og drikke den inden for 30 minutter efter tilberedning. Intet af blandingen må gemmes i mere end 30 minutter.

Administration af en drikblanding via oral sprøjte:

Sug drikblandingen op i en doseringssprøjte og administrer den direkte gennem munden.

Hvis du ikke straks indtager blandingen, kan du opbevare den nedkølet (2 °C - 8 °C) fra tilberedningstidspunktet til administrationstidspunktet og indtage den inden for 30 minutter efter tilberedning. Intet af blandingen må gemmes i mere end 30 minutter.

Foruden cysteamin kan din læge muligvis anbefale eller ordinere et eller flere kosttilskud som erstatning for vigtige elektrolytter, der tabes gennem nyrerne. Det er vigtigt at tage disse kosttilskud nøjagtigt efter anvisningerne. Hvis flere doser kosttilskud glemmes, eller der indtræder svaghed eller døsighed, skal du spørge lægen, hvad du skal gøre.

Der skal regelmæssigt tages blodprøver til bestemmelse af cystin i de hvide blodlegemer og/eller cysteamin i blodet, for at den rigtige dosis af PROCYSBI kan fastsættes. Du eller lægen sørger for, at blodprøverne tages. Prøverne skal tages 12,5 timer efter den foregående dags aftendosis, dvs. 30 minutter efter den påfølgende morgendosis. Desuden skal der regelmæssigt tages prøver af blod og urin for at bestemme vigtige elektrolytter, så lægen kan tilpasse doserne af disse kosttilskud.

Hvis du har taget for meget PROCYSBI

Hvis du har taget for meget PROCYSBI, skal du straks kontakte lægen eller hospitalets akutafsnit. Du kan blive døs.

Hvis du har glemt at tage PROCYSBI

Hvis du har glemt at tage en dosis af lægemidlet, skal du tage den snarest muligt. Men hvis der er mindre end 4 timer til næste dosis, skal du i stedet overspringe den glemte dosis og fortsætte efter doseringsplanen.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever en eller flere af nedenstående bivirkninger – du behøver muligvis øjeblikkelig lægehjælp:

- Svær allergisk reaktion (ikke almindelig): Søg akut lægehjælp ved nogen af disse tegn på en allergisk reaktion: nældefeber, vejrtrækningsbesvær, hævelse af ansigt, læber, tunge eller hals.

Hvis nogen af nedenstående bivirkninger optræder, skal du straks kontakte lægen. Nogle af disse bivirkninger er alvorlige; spørg derfor lægen om at forklare advarselstegnene på dem:

Almindelige bivirkninger (forekommer hos indtil 1 ud af 10 behandlede):

- Hududslæt: Sig det straks til lægen, hvis du får hududslæt. Det kan være nødvendigt at stoppe med PROCYSBI midlertidigt, til udslættet er svundet. Hvis udslættet er af svær grad, skal behandlingen med cysteamin standses.
- Unormal leverfunktion i henhold til blodprøver. Lægen vil overvåge dig med henblik herpå.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos indtil 1 ud af 100 behandlede):

- Hudforandringer, knogleforandringer og ledproblemer: Behandling med høje doser cysteamin kan medføre hudforandringer. Forandringerne består i mærker i huden (som ligner strækmærker), knogleskader (såsom brud), knogledeformiteter og ledproblemer. Hold øje med huden, når du tager dette lægemiddel. Kontakt lægen, hvis der er forandringer. Lægen vil overvåge dig med henblik på disse problemer.
- For lavt antal hvide blodlegemer. Lægen vil overvåge dig med henblik herpå.
- Symptomer fra centralnervesystemet: Nogle patienter har ved behandling med cysteamin fået krampeanfald og depression og tendens til stærk søvnighed. Sig det til lægen, hvis du får sådanne symptomer.
- Problemer med mave-tarmsystemet: Patienter i behandling med cysteamin har fået mavesår og blødning. Fortæl det straks til lægen, hvis du får mavesmerter eller blodigt opkast.
- Cysteamin kan medføre godartet forhøjet intrakranielt tryk, også kaldet falsk hjernesvulst. Ved denne tilstand er der forhøjet tryk i den væske, der omgiver hjernen. Sig det straks til lægen, hvis du får nogen af følgende symptomer, når du tager PROCYSBI: summen eller ”susen” for ørerne, svimmelhed, dobbeltsyn, sløret syn, synstab, smerte bag øjnene eller smerte ved øjenbevægelser. Lægen vil følge dig med øjenundersøgelser, så problemet kan blive behandlet tidligt. Derved mindskes risikoen for synstab.

De øvrige bivirkninger med PROCYSBI er anført nedenfor sammen med et skøn over deres hyppighed.

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos mere end 1 ud af 10 behandlede)

- kvalme
- opkastning
- appetitløshed
- diarré
- feber
- følelse af at sove

Almindelige bivirkninger:

- hovedpine
- encefalopati
- mavesmerter
- dyspepsi
- dårlig ånde og kropslugt
- halsbrand
- træthed

Ikke almindelige bivirkninger:

- smerter i benene
- skoliose (sideværts skævhed af rygsøjlen)

- knogleskørhed
- misfarvet hår
- krampeanfald
- nervøsitet
- hallucinationer
- nyrepåvirkning, der viser sig ved hævede arme og ben og vægtøgning

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og på flaskeetiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Brug ikke lægemidlet, hvis folietætningen har været åben i mere end 30 dage. Kassér den åbne flaske, og brug en ny flaske.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C efter åbning.
Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod lys og fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

PROCYSBI indeholder:

- Aktivt stof: cysteamin (som mercaptaminbitartrat).
PROCYSBI 25 mg hårde enterokapsler
Hver hård enterokapsel indeholder 25 mg cysteamin.

PROCYSBI 75 mg hårde enterokapsler
Hver hård enterokapsel indeholder 75 mg cysteamin.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - I kapslerne: mikrokrySTALLinsk cellulose, methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1), hypromellose, talcum, triethylcitrat, natriumlaurilsulfat (se punktet ”PROCYSBI indeholder natrium”).
 - I kapselskallen: gelatine, titaniumdioxid (E171), indigocarmin (E132).
 - I trykfarven: shellac, povidon (K-17), titaniumdioxid (E171).

Udseende og pakningsstørrelser

- PROCYSBI, 25 mg, leveres som blå, hårde enterokapsler (i størrelsen 15,9 x 5,8 mm). Den lyseblå kapseloverdel er påtrykt ”PRO”-logoet med hvid trykfarve, og underdelen er påtrykt ”25 mg” med hvid trykfarve. En hvid plastikflaske indeholder 60 kapsler. Låget er børnesikret og har folietætning. Hver flaske indeholder to plastikcylindre til ekstra beskyttelse mod fugt og luft.

- PROCYSBI, 75 mg, leveres som blå, hårde enterokapsler (i størrelse 21,7 x 7,6 mm). Den mørkeblå kapseloverdel er påtrykt ”PRO”-logoet med hvid trykfarve, og underdelen er påtrykt ”75 mg” med hvid trykfarve. En hvid plastikflaske indeholder 250 kapsler. Låget er børnesikret og har folietætning. Hver flaske indeholder tre plastikcylindre til ekstra beskyttelse mod fugt og luft.
- Alle cylindre skal forblive i flasken under anvendelsen. Cylindrene kan kasseres sammen med flasken efter brug.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.
Tel.: + 36-1-429 1060

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

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

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

PROCYSBI, enterogranulat, 75 mg
PROCYSBI, enterogranulat, 300 mg

cysteamin (mercaptaminbitartrat)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Øversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage PROCYSBI
3. Sådan skal du tage PROCYSBI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk/.

1. Virkning og anvendelse

PROCYSBI indeholder det aktive stof cysteamin (der også kaldes mercaptamin) og anvendes til behandling af nefropatisk cystinose hos børn og voksne. Cystinose er en stofskiftesygdom, der påvirker kroppens funktioner og medfører unormal ophobning af aminosyren cystin i en række organer, såsom nyrerne, øjnene, musklerne, bugspytkirtlen og hjernen. Ophobning af cystin medfører skade på nyrerne og udskillelse af store mængder glukose, proteiner og elektrolytter. Sygdommen rammer forskellige organer afhængigt af patientens alder.

PROCYSBI er et lægemiddel, der reagerer med cystin og nedsætter cellernes indhold af cystin. Behandlingen med cysteamin skal påbegyndes straks efter bekræftelse af diagnosen nefropatisk cystinose for at patienten skal få størst mulig fordel af behandlingen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage PROCYSBI

Tag ikke PROCYSBI

- hvis du er allergisk over for cysteamin (der også kaldes mercaptamin) eller et af de øvrige indholdsstoffer i PROCYSBI (angivet i afsnit 6)
- hvis du er allergisk over for penicillamin (det er ikke "penicillin", men et lægemiddel, der bruges til behandling af Wilsons sygdom).
- hvis du ammer

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager PROCYSBI.

- Da oral indtagelse af cysteamin ikke forhindrer aflejring af cystinkrystaller i øjet, skal du derfor fortsætte med at tage de cysteamin øjendråber, du har fået ordineret.

- Høje doser af cysteamin kan medføre alvorlige skader på huden. Lægen vil rutinemæssigt overvåge din hud og dine knogler og om nødvendigt nedsætte dosis eller standse behandlingen (se afsnit 4).
- Behandling med cysteamin kan medføre mavesår, tarmsår og blødning (se afsnit 4).
- Cysteamin kan give andre symptomer fra tarmene såsom kvalme, opkastning, appetitløshed og mavepine. Lægen vil muligvis afbryde eller ændre doseringen, hvis disse tegn optræder.
- Fortæl det til lægen, hvis du får usædvanlige eller ændrede symptomer fra maven.
- Cysteamin kan give symptomer såsom krampeanfald, træthed, svimmelhed, depression og hjernesygdom (encefalopati). Hvis du får sådanne symptomer, skal du sige det til lægen, som da vil tilpasse din dosis.
- Cysteamin kan give abnorm leverfunktion eller nedsat antal hvide blodlegemer (leukopeni). Lægen vil rutinemæssigt overvåge dine blodtal og din leverfunktion.
- Lægen vil overvåge dig for godartet forhøjet intrakranielt tryk (falsk hjernetumor [PTC]) og/eller hævelse af synsnerven (papilødem), som forekommer ved behandling med cysteamin. Du vil regelmæssigt få undersøgt øjnene med henblik på denne tilstand, da rettidig behandling kan forebygge synstab.

Brug af anden medicin sammen med PROCYSBI

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller for nylig har taget anden medicin. Hvis lægen udskriver bikarbonat, skal du ikke tage det samtidig med PROCYSBI, men mindst en time før eller mindst en time efter lægemidlet.

Brug af PROCYSBI sammen med mad og drikke

Du skal forsøge at undgå måltider med højt indhold af fedt eller proteiner i mindst 1 time før og 1 time efter, du tager PROCYSBI, samt madvarer eller væsker, der kan sænke syreindholdet i maven, som f.eks. mælk eller yoghurt. Hvis dette ikke er muligt, kan du spise et lille måltid (ca. 100 g, fortrinsvis kulhydrater, f.eks. brød, pasta, frugt) i tidsrummet fra en time før til en time efter indtagelse af PROCYSBI.

Se også afsnit 3 ”Sådan skal du tage PROCYSBI - Administration”.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Du må ikke bruge dette lægemiddel, hvis du er gravid, navnlig i de første tre måneder af graviditeten. Inden du påbegynder behandlingen skal du have en graviditetstest med et negativt resultat, og under behandlingsforløbet skal du bruge en tilstrækkelig præventionsmetode. Hvis du er en kvinde, der planlægger graviditet eller bliver gravid, skal du straks tale med lægen om at stoppe med behandlingen med dette lægemiddel, da det kan skade det ufødte barn at fortsætte behandlingen.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du ammer (se afsnit 2 under ”Tag ikke PROCYSBI”).

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel kan bevirke nogen døsigthed. I begyndelsen af behandlingen må du ikke føre motorkøretøj, betjene maskiner eller foretage andre farlige aktiviteter, før du ved, hvordan lægemidlet påvirker dig.

PROCYSBI indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage PROCYSBI

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis til dig eller dit barn afhænger af din eller dit barns alder og vægt. Den normale vedligeholdelsesdosis er 1,3 g/m²/dag.

Dosisplan

Tag dette lægemiddel to gange dagligt med 12 timers mellemrum. Du skal prøve at undgå måltider og mejeriprodukter mindst 1 time før og 1 time efter doseringen med PROCYSBI for at få størst mulig fordel af lægemidlet. Hvis dette ikke er muligt, kan du spise et lille måltid (ca. 100 g, fortrinsvis kulhydrater, f.eks. brød, pasta, frugt) i tidsrummet fra en time før til en time efter indtagelse af PROCYSBI.

Det er vigtigt at tage PROCYSBI på samme måde fra gang til gang.

Tag hverken mere eller mindre af lægemidlet uden lægens godkendelse.

Den samlede dosis må normalt ikke være over 1,95 g/m²/dag.

Behandlingsvarighed

Behandlingen med PROCYSBI er livslang og skal følge lægens anvisninger.

Administration

Du må kun tage dette lægemiddel gennem munden.

Hvert brev må kun bruges én gang.

Overhold følgende for at PROCYSBI skal virke korrekt:

Åbn brevet og drys alt granulatet på mad (såsom æblemos eller frugtsyltetøj) og spis eller administrer via sonde eller blandet med en syrlig drik (såsom appelsinjuice eller enhver anden syrlig juice) eller vand og drik blandingen. Granulatet må ikke knuses eller tygges.

Drysses over maden

Åbn brevet og drys alt granulatet på ca. 100 gram mad, såsom æblemos eller frugtsyltetøj. Rør forsigtigt granulatet op i den bløde mad, så der dannes en blanding af granulat og mad. Spis hele blandingen. Drik dernæst ca. 250 ml syrlig drik (såsom appelsinjuice eller enhver anden syrlig juice) eller vand for at gøre det nemmere at synke blandingen.

Hvis du ikke straks spiser blandingen, kan du opbevare den nedkølet (2 °C - 8 °C) fra tilberedningstidspunktet til administrationstidspunktet og spise den inden for 2 timer efter tilberedning. Intet af blandingen må gemmes i mere end 2 timer.

Administration gennem en sonde

Åbn brevet og drys granulatet på ca. 100 gram æblemos eller frugtsyltetøj. Rør forsigtigt granulatet op i den bløde mad, så der dannes en blanding af granulat og den bløde mad. Administrer blandingen gennem gastrostomisonde, nasogastrisk sonde eller gastrostomi-jejunostomi-sonde ved brug af en sprøjte med kateterspids. Inden administration af PROCYSBI: Frigør G-sondeknappen og fastgør sonden. Gennemskyl med 5 ml vand for at rense knappen. Træk blandingen op i sprøjten. Der anbefales et maksimalt blandingsvolumen på 60 ml i en sprøjte med kateterspids til brug med en lige, eller bonus, sonde. Anbring åbningen på sprøjten indeholdende PROCYSBI og madblandingen i sondens åbning og fyld den helt med blandingen: hvis der trykkes forsigtigt på sprøjten og sonden holdes horisontalt under administration kan det hjælpe med at undgå problemer med tilstopning. For at undgå tilstopning anbefales det at anvende viskøs mad, som f.eks. æblemos eller frugtsyltetøj, ved en hastighed på ca. 10 ml hver 10. sekund, indtil sprøjten er helt tom. Gentag det ovenfor beskrevne trin indtil hele blandingen er givet. Efter administration af PROCYSBI trækkes 10 ml frugtjuice eller vand op i en anden sprøjte og G-sonden gennemskylles for at sikre, at intet af PROCYSBI og madblandingen sætter sig fast på G-sonden.

Hvis du ikke straks indtager blandingen, kan du opbevare den nedkølet (2 °C - 8 °C) fra tilberedningstidspunktet til administrationstidspunktet og indtage den inden for 2 timer efter tilberedning. Intet af blandingen må gemmes i mere end 2 timer.

Få nærmere vejledning hos den læge, der behandler barnet, om hvordan produktet gives korrekt gennem sonder, og hvis du oplever problemer med tilstopning.

Tilsæt indholdet til appelsinjuice eller anden syrlig frugtjuice eller vand:

Åbn brevet og drys granulatet i ca. 100 til 150 ml syrlig frugtjuice (såsom appelsinjuice eller enhver anden syrlig juice) eller vand. Omrør forsigtigt blandingen med PROCYSBI i 5 minutter, enten ved at blande i en kop eller ryste i en kop med låg (f.eks. med drikketud), og drik blandingen.

Hvis du ikke straks drikker blandingen, kan du opbevare den nedkølet (2 °C - 8 °C) fra tilberedningstidspunktet til administrationstidspunktet og drikke den inden for 30 minutter efter tilberedning. Intet af blandingen må gemmes i mere end 30 minutter.

Administration af en drinkblanding via oral sprøjte:

Sug drikblandingen op i en doseringssprøjte og administrer den direkte gennem munden.

Hvis du ikke straks indtager blandingen, kan du opbevare den nedkølet (2 °C - 8 °C) fra tilberedningstidspunktet til administrationstidspunktet og indtage den inden for 30 minutter efter tilberedning. Intet af blandingen må gemmes i mere end 30 minutter.

Foruden cysteamin kan din læge muligvis anbefale eller ordinere et eller flere kosttilskud som erstatning for vigtige elektrolytter, der tabes gennem nyrerne. Det er vigtigt at tage disse kosttilskud nøjagtigt efter anvisningerne. Hvis flere doser kosttilskud glemmes, eller der indtræder svaghed eller dødsghed, skal du spørge lægen, hvad du skal gøre.

Der skal regelmæssigt tages blodprøver til bestemmelse af cystin i de hvide blodlegemer og/eller cysteamin i blodet, for at den rigtige dosis af PROCYSBI kan fastsættes. Du eller lægen sørger for, at blodprøverne tages. Prøverne skal tages 12,5 timer efter den foregående dags aftendosis, dvs. 30 minutter efter den påfølgende morgendosis. Desuden skal der regelmæssigt tages prøver af blod og urin for at bestemme vigtige elektrolytter, så lægen kan tilpasse doserne af disse kosttilskud.

Hvis du har taget for meget PROCYSBI

Hvis du har taget for meget PROCYSBI, skal du straks kontakte lægen eller hospitalets akutafsnit. Du kan blive døsig.

Hvis du har glemt at tage PROCYSBI

Hvis du har glemt at tage en dosis af lægemidlet, skal du tage den snarest muligt. Men hvis der er mindre end 4 timer til næste dosis, skal du i stedet overspringe den glemte dosis og fortsætte efter doseringsplanen.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever en eller flere af nedenstående bivirkninger – du behøver muligvis øjeblikkelig lægehjælp:

- Svær allergisk reaktion (ikke almindelig): Søg akut lægehjælp ved nogen af disse tegn på en allergisk reaktion: nældefeber, vejrtrækningsbesvær, hævelse af ansigt, læber, tunge eller hals.

Hvis nogen af nedenstående bivirkninger optræder, skal du straks kontakte lægen. Nogle af disse bivirkninger er alvorlige; spørg derfor lægen om at forklare advarselstegnene på dem:

Almindelige bivirkninger (forekommer hos indtil 1 ud af 10 behandlede):

- Hududslæt: Sig det straks til lægen, hvis du får hududslæt. Det kan være nødvendigt at stoppe med PROCYSBI midlertidigt, til udslættet er svundet. Hvis udslættet er af svær grad, skal behandlingen med cysteamin standses.
- Unormal leverfunktion i henhold til blodprøver. Lægen vil overvåge dig med henblik herpå.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos indtil 1 ud af 100 behandlede):

- Hudforandringer, knogleforandringer og ledproblemer: Behandling med høje doser cysteamin kan medføre hudforandringer. Forandringerne består i mærker i huden (som ligner strækmærker), knogleskader (såsom brud), knogledeformiteter og ledproblemer. Hold øje med huden, når du tager dette lægemiddel. Kontakt lægen, hvis der er forandringer. Lægen vil overvåge dig med henblik på disse problemer.
- For lavt antal hvide blodlegemer. Lægen vil overvåge dig med henblik herpå.
- Symptomer fra centralnervesystemet: Nogle patienter har ved behandling med cysteamin fået krampeanfald og depression og tendens til stærk søvnighed. Sig det til lægen, hvis du får sådanne symptomer.
- Problemer med mave-tarmsystemet: Patienter i behandling med cysteamin har fået mavesår og blødning. Fortæl det straks til lægen, hvis du får mavesmerter eller blodigt opkast.
- Cysteamin kan medføre godartet forhøjet intrakranielt tryk, også kaldet falsk hjernesvulst. Ved denne tilstand er der forhøjet tryk i den væske, der omgiver hjernen. Sig det straks til lægen, hvis du får nogen af følgende symptomer, når du tager PROCYSBI: summen eller ”susen” for ørerne, svimmelhed, dobbeltsyn, sløret syn, synstab, smerte bag øjnene eller smerte ved øjenbevægelser. Lægen vil følge dig med øjenundersøgelser, så problemet kan blive behandlet tidligt. Derved mindskes risikoen for synstab.

De øvrige bivirkninger med PROCYSBI er anført nedenfor sammen med et skøn over deres hyppighed.

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos mere end 1 ud af 10 behandlede)

- kvalme
- opkastning
- appetitløshed
- diarré
- feber
- følelse af at sove

Almindelige bivirkninger:

- hovedpine
- encefalopati
- mavesmerter
- dyspepsi
- dårlig ånde og kropslugt
- halsbrand
- træthed

Ikke almindelige bivirkninger:

- smerter i benene
- skoliose (sideværts skævhed af rygsøjlen)
- knogleskørhed
- misfarvet hår
- krampeanfald
- nervøsitet
- hallucinationer
- nyrepåvirkning, der viser sig ved hævede arme og ben og vægtøgning

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og på brevet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar brevene i den ydre karton for at beskytte mod lys og fugt.

Uåbnede breve kan opbevares i en enkelt periode på op til 4 måneder uden for køleskabet ved temperaturer under 25 °C. Derefter skal lægemidlet bortskaffes.

Hvert brev er kun til engangsbrug.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

PROCYSBI indeholder:

- Aktivt stof: cysteamin (som mercaptaminbitartrat).
PROCYSBI 75 mg enterogranulat
- Hvert brev med enterogranulat indeholder 75 mg cysteamin.

PROCYSBI 300 mg enterogranulat

Hvert brev med enterogranulat indeholder 300 mg cysteamin.

- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrystallinsk cellulose, methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1), hypromellose, talcum, triethylcitrat, natriumlaurylsulfat (se punktet ”PROCYSBI indeholder natrium”).

Udseende og pakningsstørrelser

- PROCYSBI, 75 mg, leveres som hvide til off-white enterogranulat i breve. Hver pakning indeholder 120 breve.
- PROCYSBI, 300 mg, leveres som hvide til off-white enterogranulat i breve. Hver pakning indeholder 120 breve.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien

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

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Česká republika

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

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

Chiesi Hungary Kft.
Tel.: + 36-1-429 1060

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.