

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROCYSBI 25 mg capsule rigide gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 25 mg di cisteamina (come mercaptamina bitartrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide gastroresistenti.

Capsule rigide blu chiaro di misura 3 con "25 mg" stampato con inchiostro bianco e testa blu chiaro con il logo Raptor stampato con inchiostro bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PROCYSBI è indicato per il trattamento della cistinosi nefropatica manifesta. La cisteamina riduce l'accumulo della cistina in alcune cellule (ad esempio leucociti e cellule muscolari ed epatiche) di pazienti con cistinosi nefropatica e, se il trattamento è iniziato precocemente, ritarda la comparsa dell'insufficienza renale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con PROCYSBI va iniziato sotto la guida di un medico esperto nel trattamento della cistinosi.

Posologia

L'obiettivo terapeutico test-dipendente è di mantenere il livello di cistina nei leucociti < 1 nmol di emicistina/mg di proteina, 30 min dopo la somministrazione, attraverso un adattamento della dose. Per i pazienti che assumono già una dose stabile di PROCYSBI, e che non hanno facilità di accesso a una struttura adeguata per misurare il loro livello leucocitario di cistina, l'obiettivo della terapia deve essere di mantenere una concentrazione di cisteamina plasmatica > 0,1 mg/L, 30 min dopo la somministrazione.

Passaggio a PROCYSBI di pazienti che assumono capsule rigide di cisteamina bitartrato a rilascio immediato

I pazienti con cistinosi che assumono cisteamina bitartrato a rilascio immediato possono passare a una dose giornaliera totale di PROCYSBI identica alla loro precedente dose giornaliera totale di cisteamina bitartrato a rilascio immediato. I pazienti che passano dalla terapia con cisteamina bitartrato a rilascio immediato a quella con PROCYSBI devono far misurare i loro livelli di cistina leucocitaria entro 2 settimane e in seguito ogni 3 mesi per valutare la dose ottimale come descritto in precedenza.

Frequenza di misurazione: la determinazione della cistina nei leucociti e/o della cisteamina plasmatica deve essere condotta 12,5 ore dopo la dose serale del giorno precedente, e pertanto 30 minuti dopo l'assunzione della dose del mattino successivo.

Pazienti adulti diagnosticati di recente

La dose iniziale per pazienti adulti diagnosticati di recente dovrà essere compresa tra 1/6 e 1/4 della dose prevista di mantenimento di PROCYSBI. La dose di mantenimento prevista è di 1,3 grammi/m²/giorno, in due dosi separate, assunte ogni 12 ore. La dose può essere aumentata se la tolleranza è buona e se il tasso di cistina leucocitaria rimane > 1 nmol di emicistina/mg di proteina. La dose massima raccomandata di cisteamina è di 1,95 g/m²/giorno. Non è raccomandato l'uso di dosi superiori a 1,95 g/m²/giorno (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica diagnosticata di recente

La dose prevista di mantenimento di 1,3 g/m²/giorno può essere calcolata riferendosi alla seguente tabella, che tiene in considerazione superficie e peso corporeo.

Peso in chilogrammi	Dose raccomandata in mg Ogni 12 ore
0-5	200
5-10	300
11-15	400
16-20	500
21-25	600
26-30	700
31-40	800
41-50	900
> 50	1000

Popolazioni speciali

Pazienti con scarsa tollerabilità

I pazienti con la peggiore tollerabilità ricevono ancora significativi benefici se i livelli di cistina nei leucociti sono inferiori a 2 nmol di emicistina/mg di proteina. Il dosaggio della cisteamina può essere aumentato fino a un massimo di 1,95 grammi/m²/giorno per raggiungere questo livello. Il dosaggio di 1,95 grammi/m²/giorno di cisteamina bitartrato a rilascio immediato è stato associato ad un aumento del tasso di sospensione del trattamento in seguito a intolleranza e ad aumentata incidenza di eventi avversi. Se la cisteamina è inizialmente poco tollerata a causa di sintomi del tratto gastrointestinale (GI) o di eruzioni cutanee transitorie, la terapia deve essere temporaneamente sospesa, quindi nuovamente avviata ad un dosaggio inferiore e gradualmente aumentata fino al dosaggio appropriato (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti sotto dialisi o post-trapianto

Occasionalmente è stato mostrato che alcune forme di cisteamina sono meno ben tollerate (ossia comportano un numero maggiore di eventi avversi) in pazienti sotto dialisi. Si raccomanda di monitorare accuratamente i livelli leucocitari di cistina in questi pazienti.

Pazienti con compromissione renale

L'adattamento della dose non è in genere necessario; tuttavia i livelli leucocitari di cistina devono essere monitorati.

Pazienti con compromissione epatica

L'adattamento della dose non è normalmente necessario; tuttavia i livelli leucocitari di cistina devono essere monitorati.

Modo di somministrazione

Uso orale. La cisteamina bitartrato non deve essere somministrata insieme a cibi ricchi di grassi o proteine, o con alimenti ghiacciati come il gelato.

Dosi dimenticate

Se si dimentica di prendere una dose, essa deve essere assunta il più presto possibile. Se mancano meno di quattro ore alla dose successiva, la dose dimenticata va saltata e va ripreso il programma di assunzione normale. Non si deve raddoppiare la dose.

Somministrazione con alimenti

I pazienti devono cercare di evitare in modo regolare pasti e prodotti lattiero-caseari per almeno 1 ora prima e 1 ora dopo l'assunzione di PROCYSBI. Se è impossibile mantenere il digiuno durante questo periodo, è accettabile assumere solo una piccola quantità (~ 100 grammi) di cibo (preferibilmente carboidrati) durante l'ora precedente e successiva all'assunzione di PROCYSBI. È importante assumere PROCYSBI in relazione all'assunzione di cibo in modo regolare e riproducibile nel tempo (vedere paragrafo 5.2).

In pazienti pediatrici che potrebbero correre il rischio di aspirazione, di età pari o inferiore a 6 anni circa, le capsule rigide vanno aperte ed il contenuto disperso nel cibo o nei liquidi di seguito elencati.

Dispersione nel cibo

Le capsule della dose mattutina o serale vanno aperte e il contenuto disperso in circa 100 mg di composta di mele o gelatina di frutti di bosco. Agitare lievemente il farmaco nell'alimento morbido, creando una miscela di granuli di cisteamina e cibo. Deve essere ingerita tutta la miscela. Dopo l'assunzione sono consentiti 250 mL di un liquido acido accettabile come un succo di frutta (ad es., succo d'arancia o qualsiasi altro succo di frutta acido). La miscela deve essere ingerita entro 2 ore dalla preparazione e deve essere mantenuta in frigorifero dal momento della preparazione a quello della somministrazione.

Somministrazione attraverso sonde per nutrizione

Le capsule della dose mattutina o serale vanno aperte e il contenuto riversato in circa 100 grammi di composta di mele o gelatina di frutti di bosco. Mescolare delicatamente il farmaco nell'alimento morbido, creando una miscela di granuli di cisteamina e cibo morbido. La miscela deve quindi essere somministrata attraverso una sonda per gastrostomia, una sonda nasogastrica o una sonda per gastrostomia-digiunostomia. La miscela deve essere somministrata entro 2 ore dalla preparazione e può essere mantenuta in frigorifero dal momento della preparazione a quello della somministrazione.

Dispersione in succo di arancia o in qualsiasi succo di frutta acido

Le capsule della dose mattutina o serale vanno aperte e il contenuto riversato in una quantità compresa tra 100 e 150 mL di succo di frutta acido. Le opzioni di somministrazione sono fornite di seguito:

- Opzione 1 / Siringa: Mescolare delicatamente per 5 minuti, quindi aspirare la miscela di granuli di cisteamina e succo di frutta acido in una siringa per somministrazione.
- Opzione 2 / Tazza: Mescolare delicatamente per 5 minuti in una tazza o agitare delicatamente per 5 minuti in una tazza con coperchio (ad es., una tazza con beccuccio). Bere la miscela di granuli di cisteamina e succo di frutta acido.

La miscela deve essere somministrata (bevuta) entro 30 minuti dalla preparazione e deve essere mantenuta in frigorifero dal momento della preparazione a quello della somministrazione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, a qualsiasi forma di cisteamina (mercaptamina), o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità alla penicillamina.

- Allattamento al seno.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Per ottenere il massimo beneficio la terapia con cisteamina deve essere iniziata subito dopo la conferma della diagnosi (cioè, cistina leucocitaria aumentata).

Non è raccomandato l'uso di dosi superiori a 1,9 g/m²/giorno (vedere paragrafo 4.2).

E' stato dimostrato che la somministrazione orale di cisteamina non evita il depositarsi di cristalli di cistina nell'occhio. Pertanto, se viene utilizzata a tale scopo una soluzione oftalmica di cisteamina, si deve proseguire con il suo impiego.

Se viene diagnosticata o pianificata una gravidanza, il trattamento deve essere attentamente riconsiderato e la paziente deve essere avvisata del possibile rischio teratogeno della cisteamina (vedere paragrafo 4.6).

Le capsule intere di PROCYSBI non vanno somministrate a bambini al di sotto dei 6 anni circa a causa del rischio di aspirazione (vedere paragrafo 4.2).

Dermatologici

Sono state segnalate gravi lesioni cutanee in pazienti trattati con dosi elevate di cisteamina bitartrato a rilascio immediato o altri sali di cisteamina che hanno risposto alla riduzione della dose di cisteamina. I medici devono monitorare regolarmente la cute e le ossa dei pazienti che ricevono cisteamina.

Se si manifestano anomalie della cute o delle ossa, il dosaggio di cisteamina deve essere ridotto o il trattamento deve essere sospeso. Il trattamento può essere ripreso a un dosaggio inferiore sotto stretta supervisione, e quindi lentamente titolato all'appropriato dosaggio terapeutico (vedere paragrafo 4.2). Se si sviluppa una grave eruzione cutanea come l'eritema multiforme bolloso o la necrolisi epidermica tossica, la cisteamina non deve essere più somministrata (vedere paragrafo 4.8).

Gastrointestinali

Sono stati riportati in pazienti che ricevono cisteamina bitartrato a rilascio immediato ulcerazioni e sanguinamento gastrointestinale. I medici devono prestare attenzione ai segni di ulcerazione e sanguinamento e devono informare i pazienti e/o i tutori sui segni e sintomi di tossicità gastrointestinale grave e sulle azioni da intraprendere in tal caso.

Sono stati associati alla cisteamina sintomi del tratto gastrointestinale che includono nausea, vomito, anoressia e dolore addominale.

Stenosi a carico dell'ileo-cioco e del colon (colonpatia fibrosante) sono state per prime descritte in pazienti affetti da fibrosi cistica che assumevano dosaggi elevati di enzimi pancreatici in forma di compresse con un rivestimento enterico di copolimero acido metacrilico-etil acrilato, uno degli eccipienti di PROCYSBI. Per precauzione, devono essere valutati dal medico sintomi addominali insoliti o variazioni dei sintomi addominali per escludere la possibilità di colonpatia fibrosante.

Sistema Nervoso Centrale (SNC)

Sono stati associati alla cisteamina alcuni sintomi del SNC come convulsioni, letargia, sonnolenza, depressione ed encefalopatia. Se si sviluppano sintomi del SNC, il paziente deve essere valutato accuratamente e il dosaggio deve essere aggiustato secondo necessità. I pazienti non si devono impegnare

in attività potenzialmente pericolose fin quando non sono noti gli effetti della cisteamina sulle loro prestazioni mentali (vedere paragrafo 4.7).

Leucopenia e anomalie della funzione epatica

La cisteamina è stata occasionalmente associata a leucopenia reversibile e a esami di funzionalità epatica anomali. Pertanto, devono essere monitorati funzionalità epatica ed emocromo.

Ipertensione intracraniale benigna

Sono stati riportati ipertensione intracraniale benigna (o pseudotumor cerebri (PTC)) e/o papilledema associati al trattamento con cisteamina bitartrato che sono stati risolti con l'aggiunta di una terapia diuretica (esperienza post-commercializzazione con la cisteamina bitartrato a rilascio immediato). I medici devono istruire i pazienti affinché segnalino i seguenti sintomi: mal di testa, acufeni, capogiro, nausea, diplopia, visione offuscata, perdita della vista, dolore retroculare o dolore associato al movimento degli occhi. E' necessario un esame periodico degli occhi per identificare tale condizione precocemente e quando essa avviene deve essere fornito un trattamento tempestivo per prevenire la perdita della vista.

Informazioni importanti in merito ad alcuni ingredienti di PROCYSBI

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è praticamente senza sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non si può escludere che la cisteamina sia un induttore clinicamente rilevante di enzimi CYP, un inibitore di P-gp e BCRP a livello intestinale e un inibitore dei trasportatori dell'uptake epatico (OATP1B1, OATP1B3 e OCT1).

Co-somministrazione con elettroliti e sali minerali sostitutivi

La cisteamina può essere somministrata insieme con elettroliti (eccetto bicarbonato) e sali minerali sostitutivi necessari nel trattamento della sindrome di Fanconi, come pure con vitamina D e con ormoni tiroidei. Il bicarbonato deve essere somministrato almeno un'ora prima o un'ora dopo PROCYSBI per evitare il potenziale rilascio precoce di cisteamina.

Indometacina e cisteamina sono stati usati contemporaneamente in alcuni pazienti. In caso di pazienti con trapianti renali, sono stati usati trattamenti anti-rigetto insieme con cisteamina.

La co-somministrazione dell'inibitore della pompa protonica omeprazolo e di PROCYSBI *in vivo* non ha mostrato alcun effetto sull'esposizione alla cisteamina bitartrato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati riguardo l'uso di cisteamina nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva, inclusa la teratogenesi (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Non sono nemmeno noti eventuali effetti sulla gravidanza della cistinosi non trattata. Di conseguenza, la cisteamina bitartrato non deve essere usata durante la gravidanza, in particolare durante il primo trimestre, se non in caso di assoluta necessità (vedere paragrafo 4.4).

Se viene diagnosticata o pianificata una gravidanza, il trattamento deve essere attentamente riconsiderato e la paziente deve essere avvisata del possibile rischio teratogenico della cisteamina.

Allattamento al seno

Non è noto se la cisteamina sia escreta nel latte materno. In ogni caso, dati i risultati di studi su animali condotti su madri che allattano e sui neonati (vedere paragrafo 5.3), è controindicato l'allattamento al seno per le donne che utilizzano PROCYSBI (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

In studi sugli animali non sono stati riscontrati effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). E' stata segnalata azoospermia in pazienti maschi affetti da cistinosi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La cisteamina altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

La cisteamina può causare sonnolenza. Quando iniziano una tale terapia, i pazienti non devono praticare attività potenzialmente pericolose fin quando non saranno noti gli effetti di questo medicinale sulle capacità dell'individuo.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Si prevede che circa il 35% dei pazienti sperimenterà reazioni avverse con la formulazione a rilascio immediato della cisteamina bitartrato. Queste coinvolgono principalmente il sistema gastrointestinale e il sistema nervoso centrale. Quando queste reazioni si manifestano all'inizio della terapia con cisteamina, una sospensione temporanea del trattamento seguita da una graduale ripresa può rivelarsi un approccio efficace per migliorare la tolleranza.

In studi clinici con volontari sani, le reazioni avverse più frequenti sono state sintomi gastrointestinali molto comuni (16%) e sono avvenute principalmente come episodi singoli di gravità lieve o moderata. Riguardo alle patologie gastrointestinali (diarrea e dolore addominale), il profilo di eventi avversi (AE) nei soggetti sani era simile al profilo di eventi avversi nei pazienti.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Di seguito sono elencati gli effetti indesiderati, suddivisi per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono state definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). In ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità:

Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Non comune:</i> Leucopenia
Disturbi del sistema immunitario	<i>Non comune:</i> Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>Molto comune:</i> Anoressia
Disturbi psichiatrici	<i>Non comune:</i> Nervosismo, allucinazioni

Patologie del sistema nervoso	<i>Comune:</i> Cefalea, encefalopatia
	<i>Non comune:</i> Sonnolenza, convulsioni
Patologie gastrointestinali	<i>Molto comune:</i> Vomito, nausea, diarrea
	<i>Comune:</i> Dolori addominali, alitosi, dispepsia, gastroenterite
	<i>Non comune:</i> Ulcera gastrointestinale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Comune:</i> Odore alterato della cute, eruzione cutanea
	<i>Non comune:</i> Alterazione del colore dei capelli, strie cutanee, fragilità cutanea (pseudotumore molluscoide sul gomito)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Non comune:</i> Iperestensione delle articolazioni, dolore alle gambe, ginocchio valgo, osteopenia, frattura da compressione, scoliosi
Patologie renali e urinarie	<i>Non comune:</i> Sindrome nefrotica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Molto comune:</i> Letargia, piresia
	<i>Comune:</i> Astenia
Esami diagnostici	<i>Comune:</i> Prove della funzione epatica anormali

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Esperienza di studi clinici con PROCYSBI

Negli studi clinici di confronto tra PROCYSBI e la cisteamina bitartrato a rilascio immediato, un terzo dei pazienti ha manifestato patologie gastrointestinali molto comuni (nausea, vomito, dolore addominale). Sono state anche riportate patologie del sistema nervoso comuni (mal di testa, sonnolenza e letargia) e patologie generali comuni (astenia).

Esperienza post-commercializzazione con la cisteamina bitartrato a rilascio immediato

Sono state riportate con la cisteamina bitartrato a rilascio immediato ipertensione intracraniale benigna (o pseudotumor cerebri (PTC)) con papilledema, lesioni cutanee, pseudotumori molluscoidei, strie cutanee, fragilità cutanea, iperestensione delle articolazioni, dolore alle gambe, ginocchio valgo, osteopenia, fratture da compressione e scoliosi (vedere paragrafo 4.4).

Due casi di sindrome nefrotica sono stati riportati entro 6 mesi dall'inizio della terapia con un progressivo recupero dopo la sospensione del trattamento. L'istologia ha mostrato una glomerulonefrite membranosa dell'omoinnesto renale in un caso e una nefrite interstiziale da ipersensibilità nell'altro.

Alcuni casi di sindrome simil Ehlers-Danlon sul gomito sono stati segnalati nei bambini trattati cronicamente con dosi elevate di diversi preparati a base di cisteamina (cisteamina cloridrato, cisteamina o cisteamina bitartrato), per lo più superiori alla dose massima di 1,95 g/m²/giorno. In alcuni casi, queste lesioni cutanee erano associate a strie cutanee e a lesioni ossee, rilevate prima nel corso di un esame radiografico. I disturbi ossei segnalati comprendevano ginocchio valgo, dolore alle gambe e iperestensione delle articolazioni, osteopenia, fratture da compressione e scoliosi. Nei pochi casi in cui è stato eseguito un esame istopatologico della cute, i risultati hanno indicato angioendoteliomatosi. Un paziente è in seguito deceduto per ischemia cerebrale acuta con marcata vasculopatia. In alcuni pazienti, le lesioni cutanee sul gomito sono regredite dopo la riduzione della dose di cisteamina a rilascio immediato (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il **sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di cisteamina può causare progressiva letargia.

In caso di dosaggio eccessivo, occorre sostenere adeguatamente i sistemi respiratorio e cardiovascolare. Non si conosce un antidoto specifico. Non si sa se la cisteamina possa essere rimossa per emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, codice ATC: A16AA04.

La cisteamina è il più semplice aminotioolo stabile ed è un prodotto di degradazione dell'aminoacido cisteina. La cisteamina partecipa a una reazione di scambio tiolo-disolfuro all'interno dei lisosomi convertendo la cistina in cisteina e nel disolfuro misto cisteina-cisteamina, entrambi in grado di uscire dai lisosomi nei pazienti con cistinosi.

I soggetti normali e quelli eterozigoti per la cistinosi hanno rispettivamente livelli leucocitari di cistina < 0,2 e solitamente inferiore a 1 nmol di emicistina/mg di proteina. I soggetti con cistinosi presentano un aumento dei livelli leucocitari di cistina superiore a 2 nmol di emicistina/mg di proteina.

Per determinare l'adeguatezza del dosaggio in questi pazienti viene monitorata la cistina leucocitaria, misurando i livelli 30 minuti dopo l'assunzione di PROCYSBI.

Uno studio cardine in crossover, di fase 3, randomizzato, sulle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche (che è stato anche il primo studio randomizzato mai effettuato con la cisteamina bitartrato a rilascio immediato) ha dimostrato che allo stadio stazionario, i pazienti che ricevevano PROCYSBI ogni 12 ore (Q12H) hanno mantenuto una deplezione dei livelli leucocitari di cistina confrontabile rispetto a quanto avveniva con la cisteamina bitartrato a rilascio immediato ogni 6 ore (Q6H). Sono stati randomizzati quarantatré (43) pazienti: ventisette (27) bambini (di età compresa tra 6 e 12 anni), quindici (15) adolescenti (di età compresa tra 12 e 21 anni) e un (1) adulto con cistinosi e con funzione renale nativa sulla base di una misura della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) (corretta rispetto alla superficie corporea) superiore a 30 mL/minuto/1,73 m². Tra questi quarantatré (43) pazienti, due (2) fratelli si sono ritirati alla fine del primo periodo in crossover, a causa di un intervento chirurgico programmato in precedenza per uno (1) di essi; quarantuno (41) pazienti hanno completato il protocollo. Due (2) pazienti sono stati esclusi dalle analisi per protocollo a causa di un aumento dei loro livelli leucocitari di cistina superiore a 2 nmol di emicistina/mg di proteina durante il periodo di trattamento con cisteamina bitartrato a rilascio immediato. Sono stati inclusi trentanove (39) pazienti nell'analisi di efficacia principale finale per protocollo.

Popolazione (N=39) per protocollo (PP)		
	Cisteamina bitartrato a rilascio immediato	PROCYSBI
Livello leucocitario di cistina (LS media ± ES) in nmol di emicistina/mg di proteina	0,44 ± 0,05	0,51 ± 0,05
Effetto del trattamento (LS media ± ES; 95,8% IC; valore p)	0,08 ± 0,03 ; tra 0,01 e 0,15; <0,0001	
Popolazione (N=41) di tutti i pazienti valutabili (ITT)		
	Cisteamina bitartrato a rilascio immediato	PROCYSBI
Livello leucocitario di cistina (LS media ± ES) in nmo di emicistina/mg di proteina	0,74 ± 0,14	0,53 ± 0,14
Effetto del trattamento (LS media ± ES; 95,8% IC; valore p)	-0,21 ± 0,14 ; tra -0,48 e 0,06; <0,001	

Quaranta pazienti su quarantuno (40/41) che hanno completato lo studio cardine di fase 3 sono stati inseriti in uno studio prospettico con PROCYSBI che è rimasto aperto fin quando PROCYSBI è diventato prescrivibile dai loro medici curanti. In questo studio, la cistina leucocitaria è stata sempre inferiore al controllo ottimale medio di < 1 nmol di emicistina/mg di proteina. La misura della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) non è variata nella popolazione dello studio nel tempo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità relativa è circa del 125% rispetto alla cisteamina a rilascio immediato.

L'assunzione di cibo riduce l'assorbimento di PROCYSBI nei 30 minuti prima dell'assunzione (circa il 35% di diminuzione dell'esposizione) e nei 30 min successivi all'assunzione (circa il 16 o il 45% di diminuzione dell'esposizione rispettivamente per capsule intere e aperte). L'assunzione di cibo due ore dopo la somministrazione non ha influenzato l'assorbimento di PROCYSBI.

Distribuzione

Il legame della cisteamina alle proteine plasmatiche *in vitro*, essenzialmente all'albumina, è circa del 54% e non dipende dalla concentrazione plasmatica del farmaco nell'intervallo terapeutico.

Biotrasformazione

È stato dimostrato che l'eliminazione di cisteamina non modificata attraverso l'urina varia tra lo 0,3% e l'1,7% della dose giornaliera totale in quattro pazienti; la maggior parte della cisteamina viene escreta come solfato.

I dati *in vitro* suggeriscono che la cisteamina bitartrato viene probabilmente metabolizzata mediante diversi enzimi CYP, inclusi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, e CYP2E1. CYP2A6 e CYP3A4 non sono coinvolti nel metabolismo della cisteamina bitartrato in condizioni sperimentali.

Eliminazione

L'emivita terminale della cisteamina bitartrato è di circa 4 ore.

La cisteamina bitartrato non è un inibitore di CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4 *in vitro*.

In vitro la cisteamina bitartrato è un substrato di P-gp e OCT2, ma non è un substrato di BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 e OCT1. La cisteamina bitartrato non è un inibitore di OAT1, OAT3 e OCT2.

Popolazioni speciali

Non è stata studiata la farmacocinetica della cisteamina bitartrato in popolazioni speciali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nonostante siano stati pubblicati studi di genotossicità che prevedevano l'impiego di cisteamina e in cui era segnalata l'induzione di aberrazioni cromosomiche in linee cellulari eucariotiche in coltura, studi specifici con cisteamina non hanno mostrato effetti mutageni nel test di Ames, né effetti clastogeni nel test

micronucleare nei topi. È stato condotto uno studio su un saggio di mutazione inversa batterica ("test di Ames") con la cisteamina bitartrato usata per PROCYSBI e la cisteamina bitartrato non ha mostrato alcun effetto mutageno.

Studi di riproduzione hanno rivelato effetti embriofetotossici (riassorbimenti e perdite post-annidamento) in ratti alla dose di 100 mg/kg/giorno, ed in conigli alla dose di 50 mg/kg/giorno di cisteamina. Effetti teratogeni sono stati descritti nei ratti quando viene somministrata cisteamina nel periodo di organogenesi alla dose di 100 mg/kg/giorno.

Questa dose è equivalente a 0,6 g/m²/giorno nel ratto, cioè è leggermente inferiore alla dose clinica di mantenimento consigliata per la cisteamina, vale a dire 1,3 g/m²/giorno. È stata anche osservata una diminuzione della fertilità nei ratti alla dose di 375 mg/kg/giorno, dose alla quale l'aumento ponderale veniva ritardato. A questa dose, anche l'aumento ponderale e la sopravvivenza della prole durante l'allattamento sono risultati inferiori. Dosi elevate di cisteamina riducono la capacità delle madri di allattare i loro piccoli. Singole dosi del farmaco inibiscono la secrezione di prolattina negli animali.

La somministrazione di cisteamina nei ratti neonati ha causato cataratta.

Forti dosi di cisteamina per via orale o parenterale producono ulcere duodenali in ratti e topi ma non in scimmie. La somministrazione sperimentale di questo farmaco produce una forte diminuzione della somatostatina in molte specie animali. Le conseguenze che potrebbero avere questi fenomeni sull'uso clinico del farmaco non sono note.

Non sono stati compiuti studi di carcinogenicità con le capsule rigide gastroresistenti di cisteamina bitartrato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

cellulosa microcristallina
copolimero di acido metacrilico-etil acrilato
ipromellosa
talco
trietil citrato
sodio lauril solfato

Involucro della capsula

gelatina
biossido di titanio (E171)
indaco carminio (E132)

Inchiostro di stampa

gommalacca
povidone
biossido di titanio (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

Validità durante l'uso: 30 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima dell'apertura conservare in frigorifero (2-8°C). Non congelare.

Dopo l'apertura, non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone bianco in HDPE da 50 mL contenente 60 capsule con un contenitore di essiccante 2-in-1 ed un contenitore di assorbitore di ossigeno, provvisto di chiusura in polipropilene a prova di bambino.

Ciascun flacone contiene due contenitori cilindrici di plastica per la protezione aggiuntiva dall'umidità e dall'aria.

Durante l'utilizzo del flacone i due contenitori cilindrici vanno lasciati al suo interno. I cilindri possono essere eliminati con il flacone dopo il suo utilizzo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Raptor Pharmaceuticals Europe B.V.

Naritaweg 165

1043 BW Amsterdam

Paesi Bassi

Telefono: +31 20 572 6516

Fax: +1 508 848 3058

E-Mail: info@raptorpharma.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/861/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 settembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROCYSBI 75 mg capsule rigide gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 75 mg di cisteamina (come mercaptamina bitartrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide gastroresistenti.

Capsule rigide blu chiaro di misura 0 con "75 mg" stampato con inchiostro bianco e testa blu scuro con il logo Raptor stampato con inchiostro bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PROCYSBI è indicato per il trattamento della cistinosi nefropatica manifesta. La cisteamina riduce l'accumulo della cistina in alcune cellule (ad esempio leucociti e cellule muscolari ed epatiche) di pazienti con cistinosi nefropatica e, se il trattamento è iniziato precocemente, ritarda la comparsa dell'insufficienza renale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con PROCYSBI va iniziato sotto la guida di un medico esperto nel trattamento della cistinosi.

Posologia

L'obiettivo terapeutico test-dipendente è di mantenere il livello di cistina nei leucociti < 1 nmol di emicistina/mg di proteina, 30 min dopo la somministrazione, attraverso un adattamento della dose. Per i pazienti che assumono già una dose stabile di PROCYSBI, e che non hanno facilità di accesso a una struttura adeguata per misurare il loro livello leucocitario di cistina, l'obiettivo della terapia deve essere di mantenere una concentrazione di cisteamina plasmatica > 0,1 mg/L, 30 min dopo la somministrazione.

Passaggio a PROCYSBI di pazienti che assumevano capsule rigide di cisteamina bitartrato a rilascio immediato

I pazienti con cistinosi che assumono cisteamina bitartrato a rilascio immediato possono passare a una dose giornaliera totale di PROCYSBI identica al loro precedente dose giornaliera totale di cisteamina bitartrato a rilascio immediato. I pazienti che passano dalla terapia con cisteamina bitartrato a rilascio immediato a quella con PROCYSBI devono far misurare i loro livelli di cistina leucocitaria entro 2 settimane e in seguito ogni 3 mesi per valutare la dose ottimale come descritto in precedenza.

Frequenza di misurazione: la determinazione della cistina nei leucociti e/o della cisteamina plasmatica deve essere condotta 12,5 ore dopo la dose serale del giorno precedente, e pertanto 30 minuti dopo l'assunzione della dose del mattino successivo.

Pazienti adulti diagnosticati di recente

La dose iniziale per pazienti adulti diagnosticati di recente dovrà essere compresa tra 1/6 e 1/4 della dose prevista di mantenimento di PROCYSBI. La dose di mantenimento prevista è di 1,3 grammi/m²/giorno, in due dosi separate, assunte ogni 12 ore. La dose può essere aumentata se la tolleranza è buona e se il tasso di cistina leucocitaria rimane > 1 nmol di emicistina/mg di proteina. La dose massima raccomandata di cisteamina è di 1,95 g/m²/giorno. Non è raccomandato l'uso di dosi superiori a 1,95 g/m²/giorno (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica diagnosticata di recente

La dose prevista di mantenimento di 1,3 g/m²/giorno può essere calcolata riferendosi alla seguente tabella, che tiene in considerazione superficie e peso corporeo.

Peso in chilogrammi	Dose raccomandata in mg Ogni 12 ore
0-5	200
5-10	300
11-15	400
16-20	500
21-25	600
26-30	700
31-40	800
41-50	900
> 50	1000

Popolazioni speciali

Pazienti con scarsa tollerabilità

I pazienti con la peggiore tollerabilità ricevono ancora significativi benefici se i livelli di cistina nei leucociti sono inferiori a 2 nmol di emicistina/mg di proteina. Il dosaggio della cisteamina può essere aumentato fino a un massimo di 1,95 grammi/m²/giorno per raggiungere questo livello. Il dosaggio di 1,95 grammi/m²/giorno di cisteamina bitartrato a rilascio immediato è stato associato ad un aumento del tasso di sospensione del trattamento in seguito a intolleranza e ad aumentata incidenza di eventi avversi. Se la cisteamina è inizialmente poco tollerata a causa di sintomi del tratto gastrointestinale (GI) o di eruzioni cutanee transitorie, la terapia deve essere temporaneamente sospesa, quindi nuovamente avviata ad un dosaggio inferiore e gradualmente aumentata fino al dosaggio appropriato (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti sotto dialisi o post-trapianto

Occasionalmente è stato mostrato che alcune forme di cisteamina sono meno ben tollerate (ossia comportano un numero maggiore di eventi avversi) in pazienti sotto dialisi. Si raccomanda di monitorare accuratamente i livelli leucocitari di cistina in questi pazienti.

Pazienti con compromissione renale

L'adattamento della dose non è in genere necessario; tuttavia i livelli leucocitari di cistina devono essere monitorati.

Pazienti con compromissione epatica

L'adattamento della dose non è in genere necessario; tuttavia i livelli leucocitari di cistina devono essere monitorati.

Modo di somministrazione

Uso orale. La cisteamina bitartrato non deve essere somministrata insieme a cibi ricchi di grassi o proteine, o con alimenti ghiacciati come il gelato.

Dosi dimenticate

Se si dimentica di prendere una dose, essa deve essere assunta il più presto possibile. Se mancano meno di quattro ore alla dose successiva, la dose dimenticata va saltata e va ripreso il programma di assunzione normale. Non si deve raddoppiare la dose.

Somministrazione con alimenti

I pazienti devono cercare di evitare in modo regolare pasti e prodotti lattiero-caseari per almeno 1 ora prima e 1 ora dopo l'assunzione di PROCYSBI. Se è impossibile mantenere il digiuno durante questo periodo, è accettabile assumere solo una piccola quantità (~ 100 grammi) di cibo (preferibilmente carboidrati) durante l'ora precedente e successiva all'assunzione di PROCYSBI. È importante assumere PROCYSBI in relazione all'assunzione di cibo in modo regolare e riproducibile nel tempo (vedere paragrafo 5.2)

In pazienti pediatrici che potrebbero correre il rischio di aspirazione, di età pari o inferiore a 6 anni circa, le capsule rigide vanno aperte ed il contenuto disperso nel cibo o nei liquidi di seguito elencati.

Dispersione nel cibo

Le capsule della dose mattutina o serale vanno aperte e il contenuto disperso in circa 100 mg di composta di mele o gelatina di frutti di bosco. Agitare lievemente il farmaco nell'alimento morbido, creando una miscela di granuli di cisteamina e cibo. Deve essere ingerita tutta la miscela. Dopo l'assunzione sono consentiti 250 mL di un liquido acido accettabile come un succo di frutta (ad es., succo d'arancia o qualsiasi altro succo di frutta acido). La miscela deve essere ingerita entro 2 ore dalla preparazione e deve essere mantenuta in frigorifero dal momento della preparazione a quello della somministrazione.

Somministrazione attraverso sonde per nutrizione

Le capsule della dose mattutina o serale vanno aperte e il contenuto disperso in circa 100 grammi di composta di mele o gelatina di frutti di bosco. Agitare lievemente il farmaco nell'alimento morbido, creando una miscela di granuli di cisteamina e cibo morbido. La miscela deve quindi essere somministrata attraverso una sonda per gastrostomia, una sonda nasogastrica o una sonda per gastrostomia-digiunostomia. La miscela deve essere somministrata entro 2 ore dalla preparazione e può essere mantenuta in frigorifero dal momento della preparazione a quello della somministrazione.

Dispersione in succo di arancia o in qualsiasi succo di frutta acido

Le capsule della dose mattutina o serale vanno aperte e il contenuto disperso in una quantità compresa tra 100 e 150 mL di succo di frutta acido. Le opzioni di somministrazione sono fornite nel seguito:

- Opzione 1 / Siringa: Miscelare delicatamente per 5 minuti, quindi aspirare la miscela di granuli di cisteamina e succo di frutta acido in una siringa per somministrazione.
- Opzione 2 / Tazza: Miscelare delicatamente per 5 minuti in una tazza o agitare delicatamente per 5 minuti in una tazza con coperchio (ad es., una tazza con beccuccio). Bere la miscela di granuli di cisteamina e succo di frutta acido.

La miscela deve essere somministrata (bevuta) entro 30 minuti dalla preparazione e deve essere mantenuta in frigorifero dal momento della preparazione a quello della somministrazione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, a qualsiasi forma di cisteamina (mercaptamina), o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità alla penicillamina.

- Allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Per ottenere il massimo beneficio la terapia con cisteamina deve essere iniziata subito dopo la conferma della diagnosi (cioè, cistina leucocitaria aumentata).

Non è raccomandato l'uso di dosi superiori a 1,9 g/m²/giorno (vedere paragrafo 4.2).

E' stato dimostrato che la somministrazione orale di cisteamina non evita il depositarsi di cristalli di cistina nell'occhio. Pertanto, se viene utilizzata a tale scopo una soluzione oftalmica di cisteamina, si deve proseguire con il suo impiego.

Se viene diagnosticata o pianificata una gravidanza, il trattamento deve essere attentamente riconsiderato e la paziente deve essere avvisata del possibile rischio teratogeno della cisteamina (vedere paragrafo 4.6).

Le capsule intere di PROCYSBI non vanno somministrate a bambini al di sotto dei 6 anni circa a causa del rischio di aspirazione (vedere paragrafo 4.2).

Dermatologici

Sono state segnalate gravi lesioni cutanee in pazienti trattati con dosi elevate di cisteamina bitartrato a rilascio immediato o altri sali di cisteamina che hanno risposto alla riduzione della dose di cisteamina. I medici devono monitorare regolarmente la cute e le ossa dei pazienti che ricevono cisteamina.

Se si manifestano anomalie della cute o delle ossa, il dosaggio di cisteamina deve essere ridotto o il trattamento deve essere sospeso. Il trattamento può essere riavviato a un dosaggio inferiore sotto stretta supervisione, e quindi lentamente titolato all'appropriato dosaggio terapeutico (vedere paragrafo 4.2). Se si sviluppa una grave eruzione cutanea come l'eritema multiforme bolloso o la necrolisi epidermica tossica, la cisteamina non deve essere più somministrata (vedere paragrafo 4.8).

Gastrointestinali

Sono stati riportati in pazienti che ricevono cisteamina bitartrato a rilascio immediato ulcerazioni e sanguinamento gastrointestinale. I medici devono prestare attenzione ai segni di ulcerazione e sanguinamento e devono informare i pazienti e/o i tutori sui segni e sintomi di tossicità gastrointestinale grave e sulle azioni da intraprendere in tal caso.

Sono stati associati alla cisteamina sintomi del tratto gastrointestinale che includono nausea, vomito, anoressia e dolore addominale.

Stenosi a carico dell'ileo-cieco e del colon (colonpatia fibrosante) sono state per prime descritte in pazienti affetti da fibrosi cistica che assumevano dosaggi elevati di enzimi pancreatici in forma di compresse con un rivestimento enterico di copolimero acido metacrilico-etil acrilato, uno degli eccipienti di PROCYSBI. Per precauzione, devono essere valutati dal medico sintomi addominali insoliti o variazioni dei sintomi addominali per escludere la possibilità di colonpatia fibrosante.

Sistema Nervoso Centrale (SNC)

Sono stati associati alla cisteamina alcuni sintomi del SNC come convulsioni, letargia, sonnolenza, depressione ed encefalopatia. Se si sviluppano sintomi del SNC, il paziente deve essere valutato accuratamente e il dosaggio deve essere aggiustato secondo necessità. I pazienti non si devono impegnare

in attività potenzialmente pericolose fin quando non sono noti gli effetti della cisteamina sulle loro prestazioni mentali (vedere paragrafo 4.7).

Leucopenia e anomalie della funzione epatica

La cisteamina è stata occasionalmente associata a leucopenia reversibile e a esami di funzionalità epatica anomali. Pertanto, devono essere monitorati funzionalità epatica ed emocromo.

Iperensione intracraniale benigna

Sono stati riportati ipertensione intracraniale benigna (o pseudotumor cerebri (PTC)) e/o papilledema associati al trattamento con cisteamina bitartrato che sono stati risolti con l'aggiunta di una terapia diuretica (esperienza post-commercializzazione con la cisteamina bitartrato a rilascio immediato). I medici devono istruire i pazienti affinché segnalino i seguenti sintomi: mal di testa, acufeni, capogiro, nausea, diplopia, visione offuscata, perdita della vista, dolore retroculare o dolore associato al movimento degli occhi. E' necessario un esame periodico degli occhi per identificare tale condizione precocemente e quando essa avviene deve essere fornito un trattamento tempestivo per prevenire la perdita della vista.

Informazioni importanti in merito ad alcuni ingredienti di PROCYSBI

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è praticamente senza sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non si può escludere che la cisteamina sia un induttore clinicamente rilevante di enzimi CYP, un inibitore di P-gp e BCRP a livello intestinale e un inibitore dei trasportatori dell'uptake epatico (OATP1B1, OATP1B3 e OCT1).

Co-somministrazione con elettroliti e sali minerali sostitutivi

La cisteamina può essere somministrata insieme con elettroliti (eccetto bicarbonato) e sali minerali sostitutivi necessari nel trattamento della sindrome di Fanconi, come pure con vitamina D e con ormoni tiroidei. Il bicarbonato deve essere somministrato almeno un'ora prima o un'ora dopo PROCYSBI per evitare il potenziale rilascio precoce di cisteamina.

Indometacina e cisteamina sono stati usati contemporaneamente in alcuni pazienti. In caso di pazienti con trapianti renali, sono stati usati trattamenti anti-rigetto insieme con cisteamina.

La co-somministrazione dell'inibitore della pompa protonica omeprazolo e di PROCYSBI *in vivo* non ha mostrato alcun effetto sull'esposizione alla cisteamina bitartrato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati riguardo l'uso di cisteamina nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva, inclusa la teratogenesi (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Non sono nemmeno noti eventuali effetti sulla gravidanza della cistinosi non trattata. Di conseguenza, la cisteamina bitartrato non deve essere usata durante la gravidanza, in particolare durante il primo trimestre, se non in caso di assoluta necessità (vedere paragrafo 4.4).

Se viene diagnosticata o pianificata una gravidanza, il trattamento deve essere attentamente riconsiderato e la paziente deve essere avvisata del possibile rischio teratogenico della cisteamina.

Allattamento

Non è noto se la cisteamina sia escreta nel latte materno. In ogni caso, dati i risultati di alcuni studi su animali condotti su madri che allattano e sui neonati (vedere paragrafo 5.3), è controindicato l'allattamento per le donne che utilizzano PROCYSBI (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

In studi sugli animali non sono stati riscontrati effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). E' stata segnalata azoospermia in pazienti maschi affetti da cistinosi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La cisteamina altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

La cisteamina può causare sonnolenza. Quando iniziano una tale terapia, i pazienti non devono praticare attività potenzialmente pericolose fin quando non saranno noti gli effetti di questo medicinale sulle capacità dell'individuo.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Si prevede che circa il 35% dei pazienti sperimenterà reazioni avverse con la formulazione a rilascio immediato della cisteamina bitartrato. Queste coinvolgono principalmente il sistema gastrointestinale e il sistema nervoso centrale. Quando queste reazioni si manifestano all'inizio della terapia con cisteamina, una sospensione temporanea del trattamento seguita da una graduale ripresa può rivelarsi un approccio efficace per migliorare la tolleranza.

In studi clinici con volontari sani, le reazioni avverse più frequenti sono state sintomi gastrointestinali molto comuni (16%) e sono avvenute principalmente come episodi singoli di gravità lieve o moderata. Riguardo alle patologie gastrointestinali (diarrea e dolore addominale), il profilo di eventi avversi (AE) nei soggetti sani era simile al profilo di eventi avversi nei pazienti.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Di seguito sono elencati gli effetti indesiderati, suddivisi per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono state definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). In ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità:

Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Non comune:</i> Leucopenia
Disturbi del sistema immunitario	<i>Non comune:</i> Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>Molto comune:</i> Anoressia
Disturbi psichiatrici	<i>Non comune:</i> Nervosismo, allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	<i>Comune:</i> Cefalea, encefalopatia
	<i>Non comune:</i> Sonnolenza, convulsioni

Patologie gastrointestinali	<i>Molto comune:</i> Vomito, nausea, diarrea
	<i>Comune:</i> Dolori addominali, alitosi, dispepsia, gastroenterite
	<i>Non comune:</i> Ulcera gastrointestinale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Comune:</i> Odore alterato della cute, eruzione cutanea
	<i>Non comune:</i> Alterazione del colore dei capelli, strie cutanee, fragilità cutanea (pseudotumore molluscoide sul gomito)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Non comune:</i> Iperestensione delle articolazioni, dolore alle gambe, ginocchio valgo, osteopenia, frattura da compressione, scoliosi.
Patologie renali e urinarie	<i>Non comune:</i> Sindrome nefrotica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Molto comune:</i> Letargia, piressia
	<i>Comune:</i> Astenia
Esami diagnostici	<i>Comune:</i> Prove della funzione epatica anormali

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Esperienza di studi clinici con PROCYSBI

Negli studi clinici di confronto tra PROCYSBI e la cisteamina bitartrato a rilascio immediato, un terzo dei pazienti ha manifestato patologie gastrointestinali molto comuni (nausea, vomito, dolore addominale). Sono state anche riportate patologie del sistema nervoso comuni (mal di testa, sonnolenza e letargia) e patologie generali comuni (astenia).

Esperienza post-commercializzazione con la cisteamina bitartrato a rilascio immediato

Sono state riportate con la cisteamina bitartrato a rilascio immediato ipertensione intracraniale benigna (o pseudotumor cerebri (PTC)) con papilledema, lesioni cutanee, pseudotumori molluscoidi, strie cutanee, fragilità cutanea, iperestensione delle articolazioni, dolore alle gambe, ginocchio valgo, osteopenia, fratture da compressione e scoliosi (vedere paragrafo 4.4).

Due casi di sindrome nefrotica sono stati riportati entro 6 mesi dall'inizio della terapia con un progressivo recupero dopo la sospensione del trattamento. L'istologia ha mostrato una glomerulonefrite membranosa dell'omoinnesto renale in un caso e una nefrite interstiziale da ipersensibilità nell'altro.

Alcuni casi di sindrome simil Ehlers-Danlon sul gomito sono stati segnalati nei bambini trattati cronicamente con dosi elevate di diversi preparati a base di cisteamina (cisteamina cloridrato, cisteamina o cisteamina bitartrato), per lo più superiori alla dose massima di 1,95 g/m²/giorno. In alcuni casi, queste lesioni cutanee erano associate a strie cutanee e a lesioni ossee, rilevate prima nel corso di un esame radiografico. I disturbi ossei segnalati comprendevano ginocchio valgo, dolore alle gambe e iperestensione delle articolazioni, osteopenia, fratture da compressione e scoliosi. Nei pochi casi in cui è stato eseguito un esame istopatologico della cute, i risultati hanno indicato angioendoteliomatosi. Un paziente è in seguito deceduto per ischemia cerebrale acuta con marcata vasculopatia. In alcuni pazienti, le lesioni cutanee sul gomito sono regredite dopo la riduzione della dose di cisteamina a rilascio immediato (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell' Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di cisteamina può causare progressiva letargia.

In caso di dosaggio eccessivo, occorre sostenere adeguatamente i sistemi respiratorio e cardiovascolare. Non si conosce un antidoto specifico. Non si sa se la cisteamina possa essere rimossa per emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, codice ATC: A16AA04.

La cisteamina è il più semplice aminotiolo stabile ed è un prodotto di degradazione dell'aminoacido cisteina. La cisteamina partecipa a una reazione di scambio tiolo-disolfuro all'interno dei lisosomi convertendo la cistina in cisteina e nel disolfuro misto cisteina-cisteamina, entrambi in grado di uscire dai lisosomi nei pazienti con cistinosi.

I soggetti normali e quelli eterozigoti per la cistinosi hanno rispettivamente livelli leucocitari di cistina < 0,2 e solitamente inferiore a 1 nmol di emicistina/mg di proteina. I soggetti con cistinosi presentano un aumento dei livelli leucocitari di cistina superiore a 2 nmol di emicistina/mg di proteina.

Per determinare l'adeguatezza del dosaggio in questi pazienti viene monitorata la cistina leucocitaria, misurando i livelli 30 minuti dopo l'assunzione di PROCYSBI.

Uno studio cardine in crossover, di fase 3, randomizzato, sulle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche (che è stato anche il primo studio randomizzato mai effettuato con la cisteamina bitartrato a rilascio immediato) ha dimostrato che allo stadio stazionario, i pazienti che ricevevano PROCYSBI ogni 12 ore (Q12H) hanno mantenuto una deplezione dei livelli leucocitari di cistina confrontabile rispetto a quanto avveniva con la cisteamina bitartrato a rilascio immediato ogni 6 ore (Q6H). Sono stati randomizzati quarantatré (43) pazienti: ventisette (27) bambini (di età compresa tra 6 e 12 anni), quindici (15) adolescenti (di età compresa tra 12 e 21 anni) e un (1) adulto con cistinosi e con funzione renale nativa sulla base di una misura della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) (corretta rispetto alla superficie corporea) superiore a 30 mL/minuto/1,73 m². Tra questi quarantatré (43) pazienti, due (2) fratelli si sono ritirati alla fine del primo periodo in crossover, a causa di un intervento chirurgico programmato in precedenza per uno (1) di essi; quarantuno (41) pazienti hanno completato il protocollo. Due (2) pazienti sono stati esclusi dalle analisi per protocollo a causa di un aumento dei loro livelli leucocitari di cistina superiore a 2 nmol di emicistina/mg di proteina durante il periodo di trattamento con cisteamina bitartrato a rilascio immediato. Sono stati inclusi trentanove (39) pazienti nell'analisi di efficacia principale finale per protocollo.

Popolazione (N=39) per protocollo (PP)		
	Cisteamina bitartrato a rilascio immediato	PROCYSBI
Livello leucocitario di cistina (LS media \pm ES) in nmo di emicistina/mg di proteina	0,44 \pm 0,05	0,51 \pm 0,05
Effetto del trattamento (LS media \pm ES; 95,8% IC; valore p)	0,08 \pm 0,03 ; tra 0,01 e 0,15; <0,0001	
Popolazione (N=41) di tutti i pazienti valutabili (ITT)		
	Cisteamina bitartrato a rilascio immediato	PROCYSBI
Livello leucocitario di cistina (LS media \pm ES) in nmo di emicistina/mg di proteina	0,74 \pm 0,14	0,53 \pm 0,14
Effetto del trattamento (LS media \pm ES; 95,8% IC; valore p)	-0,21 \pm 0,14 ; tra -0,48 e 0,06; <0,001	

Quaranta pazienti su quarantuno (40/41) che hanno completato lo studio cardine di fase 3 sono stati inseriti in uno studio prospettico con PROCYSBI che è rimasto aperto fin quando PROCYSBI è diventato prescrivibile dai loro medici curanti. In questo studio, la cistina leucocitaria è stata sempre inferiore al controllo ottimale medio di < 1 nmol di emicistina/mg di proteina. La misura della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) non è variata nella popolazione dello studio nel tempo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità relativa è circa del 125% rispetto alla cisteamina a rilascio immediato.

L'assunzione di cibo riduce l'assorbimento di PROCYSBI nei 30 minuti prima dell'assunzione (circa il 35% di diminuzione dell'esposizione) e nei 30 min successivi all'assunzione (circa il 16 o il 45% di diminuzione dell'esposizione rispettivamente per capsule intere e aperte). L'assunzione di cibo due ore dopo la somministrazione non ha influenzato l'assorbimento di PROCYSBI.

Distribuzione

Il legame della cisteamina alle proteine plasmatiche *in vitro*, essenzialmente all'albumina, è circa del 54% e non dipende dalla concentrazione plasmatica del farmaco nell'intervallo terapeutico.

Biotrasformazione

È stato dimostrato che l'eliminazione di cisteamina non modificata attraverso l'urina varia tra lo 0,3% e l'1,7% della dose giornaliera totale in quattro pazienti; la maggior parte della cisteamina viene escreta come solfato.

I dati *in vitro* suggeriscono che la cisteamina bitartrato viene probabilmente metabolizzata mediante diversi enzimi CYP, inclusi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, e CYP2E1. CYP2A6 e CYP3A4 non sono coinvolti nel metabolismo della cisteamina bitartrato in condizioni sperimentali.

Eliminazione

L'emivita terminale della cisteamina bitartrato è di circa 4 ore.

La cisteamina bitartrato non è un inibitore di CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4 *in vitro*.

In vitro la cisteamina bitartrato è un substrato di P-gp e OCT2, ma non è un substrato di BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 e OCT1. La cisteamina bitartrato non è un inibitore di OAT1, OAT3 e OCT2.

Popolazioni speciali

Non è stata studiata la farmacocinetica della cisteamina bitartrato in popolazioni speciali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nonostante siano stati pubblicati studi di genotossicità che prevedevano l'uso di ciste amina e in cui era segnalata l'induzione di aberrazioni cromosomiche in linee cellulari eucariotiche in coltura, studi specifici con cisteamina non hanno mostrato effetti mutageni nel test di Ames, né effetti clastogeni nel test micronucleare nei topi. È stato condotto uno studio su un saggio di mutazione inversa batterica ("test di Ames") con la cisteamina bitartrato usata per PROCYSBI e la cisteamina bitartrato non ha mostrato alcun effetto mutageno.

Studi di riproduzione hanno rivelato effetti embriofetotossici (riassorbimenti e perdite post-annidamento) in ratti alla dose di 100 mg/kg/giorno, ed in conigli alla dose di 50 mg/kg/giorno di cisteamina. Effetti teratogeni sono stati descritti nei ratti quando viene somministrata cisteamina nel periodo di organogenesi alla dose di 100 mg/kg/giorno.

Questa dose è equivalente a 0,6 g/m²/giorno nel ratto, cioè è leggermente inferiore alla dose clinica di mantenimento consigliata per la cisteamina, vale a dire 1,3 g/m²/giorno. È stata anche osservata una diminuzione della fertilità nei ratti alla dose di 375 mg/kg/giorno, dose alla quale l'aumento ponderale veniva ritardato. A questa dose, anche l'aumento ponderale e la sopravvivenza della prole durante l'allattamento sono risultati inferiori. Dosi elevate di cisteamina riducono la capacità delle madri di allattare i loro piccoli. Singole dosi del farmaco inibiscono la secrezione di prolattina negli animali.

La somministrazione di cisteamina nei ratti neonati ha causato cataratta.

Forti dosi di cisteamina per via orale o parenterale producono ulcere duodenali in ratti e topi ma non in scimmie. La somministrazione sperimentale di questo farmaco produce una forte diminuzione della somatostatina in molte specie animali. Le conseguenze che potrebbero avere questi fenomeni sull'uso clinico del farmaco non sono note.

Non sono stati compiuti studi di carcinogenicità con le capsule rigide gastroresistenti di cisteamina bitartrato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

cellulosa microcristallina
copolimero di acido metacrilico -etil acrilato
ipromellosa
talco
trietil citrato
sodio lauril solfato

Involucro della capsula

gelatina
biossido di titanio (E171)
indaco carminio (E132)

Inchiostro di stampa

gommalacca
povidone
biossido di titanio (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi
Validità durante l'uso: 30 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima dell'apertura conservare in frigorifero (2-8°C). Non congelare.
Dopo l'apertura, non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone bianco in HDPE da 400 mL contenente 250 capsule con un contenitore di essiccante 2-in-1 ed due contenitori di assorbitore di ossigeno, provvisto di chiusura in polipropilene a prova di bambino.

Ciascun flacone contiene tre contenitori cilindrici di plastica per la protezione aggiuntiva dall'umidità e dall'aria.

Durante l'utilizzo del flacone i tre contenitori cilindrici vanno lasciati al suo interno. I cilindri possono essere eliminati con il flacone dopo il suo utilizzo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Raptor Pharmaceuticals Europe B.V.
Naritaweg 165
1043 BW Amsterdam
Paesi Bassi
Telefono: +31 20 572 6516
Fax: +1 508 848 3058
E-Mail: info@raptorpharma.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/861/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 settembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire prima del lancio il materiale formativo rivolto a tutti i medici potenziali prescrittori di PROCYSBI.

Il materiale formativo ha lo scopo di rafforzare la consapevolezza degli importanti rischi potenziali e identificati così come della scelta appropriata dei pazienti, della necessità di titolazione della dose e del monitoraggio dei pazienti.

Il materiale formativo per i medici deve contenere una lista di controllo per la sicurezza, il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo.

La lista di controllo per la sicurezza deve evidenziare quanto segue:

- Il rischio di teratogenicità e i consigli pertinenti alla minimizzazione dei rischi:
 - Le donne in età fertile devono essere informate in merito al rischio di teratogenicità;
 - Prima di iniziare il trattamento nelle donne in età fertile deve essere confermata l'assenza di gravidanza;
 - Le donne in età fertile devono essere informate sull'importanza di utilizzare adeguate misure contraccettive nel corso del trattamento;
 - Le donne in età fertile devono essere informate sull'importanza di avvisare il medico curante in caso di gravidanza durante il trattamento.
- Il rischio di colonopatia fibrosante e i consigli pertinenti alla minimizzazione dei rischi:
 - I pazienti devono essere informati in merito al rischio potenziale di colonopatia fibrosante;
 - I pazienti devono essere informati in merito ai segni e sintomi di colonopatia fibrosante e all'importanza di avvisare il medico curante in presenza di tali eventi.
- Indicazioni sull'appropriata selezione del paziente e sulla titolazione della dose.
- La necessità di monitorare i livelli leucocitari di cisteina, l'emocromo e la funzionalità epatica.
- La necessità di tenere sotto controllo regolarmente la cute e di considerare un esame radiografico delle ossa, se necessario.
- La necessità di informare i pazienti in merito a:
 - Il metodo di somministrazione e la tempistica di assunzione del medicinale
 - La necessità di contattare il medico curante se si dovessero verificare gli eventi che seguono:
 - ✓ Problemi o cambiamenti della cute
 - ✓ Variazioni delle abitudini intestinali
 - ✓ Letargia, sonnolenza, depressione, crisi convulsive
 - ✓ Qualsiasi sospetto di possibile gravidanza

Prima della distribuzione del materiale educativo sul suo territorio, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordarne il contenuto e il formato, assieme a un piano di comunicazione, con l'autorità nazionale competente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROCYSBI 25 mg capsule rigide gastroresistenti
Cisteamina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 25 mg di cisteamina (come mercaptamina bitartrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide gastroresistenti

60 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

EXP

Eliminare dopo 30 giorni dall'apertura del foglio di sigillo.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Prima dell'apertura conservare in frigorifero (2-8°C). Non congelare.

Dopo l'apertura, non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Raptor Pharmaceuticals Europe B.V.
Naritaweg 165
1043 BW Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/861/001

13. NUMERO DEL LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

PROCYSBI 25 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROCYSBI 75 mg capsule rigide gastroresistenti
Cisteamina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 75 mg di cisteamina (come mercaptamina bitartrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide gastroresistenti

250 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

EXP

Eliminare dopo 30 giorni dall'apertura del foglio di sigillo.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Prima dell'apertura conservare in frigorifero (2-8°C). Non congelare.

Dopo l'apertura, non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Raptor Pharmaceuticals Europe B.V.
Naritaweg 165
1043 BW Amsterdam
PaesiBassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/861/002

13. NUMERO DEL LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

PROCYSBI 75 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROCYSBI 25 mg capsule rigide gastroresistenti
Cisteamina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 25 mg di cisteamina (come mercaptamina bitartrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide gastroresistenti

60 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

EXP

Eliminare dopo 30 giorni dall'apertura del foglio di sigillo.

Data di apertura:

Data di eliminazione:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Prima dell'apertura conservare in frigorifero (2-8°C). Non congelare.

Dopo l'apertura, non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Raptor Pharmaceuticals Europe B.V.

Naritaweg 165

1043 BW Amsterdam

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/861/001

13. NUMERO DEL LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROCYSBI 75 mg capsule rigide gastroresistenti
Cisteamina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 75 mg di cisteamina (come mercaptamina bitartrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide gastroresistenti

250 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

EXP

Eliminare dopo 30 giorni dall'apertura del foglio di sigillo.

Data di apertura:

Data di eliminazione:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Prima dell'apertura conservare in frigorifero (2-8°C). Non congelare.

Dopo l'apertura, non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Raptor Pharmaceuticals Europe B.V.

Naritaweg 165

1043 BW Amsterdam

PaesiBassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/861/002

13. NUMERO DEL LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

PROCYSBI 25 mg capsule rigide gastroresistenti
PROCYSBI 75 mg capsule rigide gastroresistenti

Cisteamina (mercaptamina bitartrato)

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è PROCYSBI e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere PROCYSBI
3. Come prendere PROCYSBI
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare PROCYSBI
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è PROCYSBI e a cosa serve

PROCYSBI contiene il principio attivo cisteamina (nota anche come mercaptamina) e viene preso per il trattamento della cistinosi nefropatica in bambini e adulti. La cistinosi è una malattia che influenza le funzioni corporee, con un accumulo anomalo dell'aminoacido cistina in vari organi, quali i reni, gli occhi, i muscoli, il pancreas e il cervello. L'accumulo di cistina danneggia i reni e provoca l'escrezione di quantità eccessive di glucosio, proteine ed elettroliti. Diversi organi sono colpiti a diverse età.

PROCYSBI è un medicinale che reagisce con la cistina per diminuirne il livello all'interno delle cellule. Per ottenere il massimo beneficio la terapia con cisteamina deve essere iniziata subito dopo la conferma della diagnosi di cistinosi nefropatica.

2. Cosa deve sapere prima di prendere PROCYSBI

Non prenda PROCYSBI:

- Se è allergico alla cisteamina (nota anche come mercaptamina) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se è allergico alla penicillamina.
- Se sta allattando al seno.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere PROCYSBI.

- Poiché la cisteamina orale non previene il deposito di cristalli di cistina negli occhi, è necessario continuare a utilizzare la soluzione oftalmica di cisteamina prescritta dal medico.

- Per evitare rischi di soffocamento, le capsule intere di cisteamina non devono essere somministrate a bambini di età inferiore a 6 anni circa.
- Si possono verificare nei pazienti trattati con dosi elevate di cisteamina gravi lesioni cutanee. Il medico monitorerà abitualmente la sua cute e le sue ossa e ridurrà o sospenderà il trattamento se necessario (vedere paragrafo 4).
- Nei pazienti che assumono cisteamina, si possono verificare ulcere e sanguinamenti a stomaco e intestino. Il medico la informerà sui segni e sintomi da individuare e sulle azioni da intraprendere in tal caso.
- Si possono verificare con la cisteamina altri sintomi intestinali inclusi nausea, vomito, anoressia e mal di stomaco. Se si verificano tali sintomi il medico può sospendere e modificare il dosaggio.
- Si rivolga al medico in caso di sintomi di stomaco non abituali o di variazioni dei sintomi di stomaco per escludere la possibilità di una forma di malattia a segmento lungo a carico del colon (colonpatia fibrosante).
- Si possono verificare con la cisteamina sintomi come vertigini, stanchezza, sonnolenza, depressione e malattie cerebrali (encefalopatia). Se si dovessero manifestare tali sintomi, si rivolga al medico che aggiusterà il dosaggio.
- Si possono verificare con l'uso di cisteamina anomalie della funzione del fegato o riduzione della conta dei globuli bianchi (leucopenia). Il medico monitorerà abitualmente la sua conta dei globuli bianchi e la sua funzionalità del fegato.
- Il medico la controllerà per evidenziare un'eventuale ipertensione intracraniale benigna (o pseudotumor cerebri (PTC)) e/o un rigonfiamento del nervo ottico (papilledema) associati al trattamento con cisteamina. Verrà sottoposto a regolari esami degli occhi per identificare tale condizione poiché un trattamento tempestivo può prevenire la perdita della vista.

Altri medicinali e PROCYSBI

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Se il medico le prescrive bicarbonato, non lo assuma contemporaneamente a PROCYSBI; prenda il bicarbonato almeno un'ora prima o almeno un'ora dopo il medicinale.

Uso di PROCYSBI con cibi e bevande

PROCYSBI non deve essere somministrato insieme a cibi ricchi di grassi o proteine, o con alimenti ghiacciati come il gelato.

Non assuma questo medicinale contemporaneamente a qualsiasi cibo o liquido che possa diminuire l'acidità del suo stomaco, come latte, yogurt o anche acqua di rubinetto (eccetto se addizionata con poco limone o arancia o qualsiasi succo di frutta acido, ad esempio). PROCYSBI può essere preso con bevande gassate una volta degassificate.

Gravidanza ed allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale non deve essere usato in gravidanza, in particolare durante il primo trimestre. Se sta pianificando una gravidanza o se è in corso una gravidanza, si rivolga immediatamente al medico per richiedere l'interruzione della terapia con questo medicinale poiché la prosecuzione del trattamento può essere nociva per il nascituro.

Non usi questo medicinale se sta allattando al seno (vedere paragrafo 2 sotto 'Non prenda PROCYSBI').

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può indurre una certa sonnolenza. Quando inizia la terapia, eviti di guidare, di utilizzare macchinari, o di praticare altre attività pericolose fin quando non le saranno noti gli effetti del medicinale sulle sue capacità.

Informazioni importanti in merito ad alcuni ingredienti di PROCYSBI

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è praticamente "senza sodio."

3. Come prendere PROCYSBI

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata prescritta per lei o per il suo bambino dipenderà dalla sua età e dal suo peso o da quelli del suo bambino. La dose prevista di mantenimento è di 1,3 grammi/m²/giorno.

Programma di assunzione

Prenda questo medicinale due volte al giorno, ogni 12 ore. Per ottenere il massimo vantaggio da questo medicinale, cerchi di evitare in modo regolare pasti e prodotti lattiero-caseari per almeno 1 ora prima e 1 ora dopo l'assunzione di PROCYSBI. Se ciò risulta impossibile, può mangiare una piccola quantità (circa 100 grammi) di cibo (preferibilmente carboidrati) durante l'ora precedente e successiva all'assunzione di PROCYSBI.

È importante prendere PROCYSBI in modo regolare nel tempo.

Non aumenti o diminuisca la quantità di medicinale senza l'approvazione del medico.

La dose abituale totale non deve superare 1,95 g/m²/giorno.

Durata del trattamento

Il trattamento con PROCYSBI dura per tutta la vita, come stabilito dal medico.

Modo di somministrazione

Questo medicinale può essere assunto solo per bocca.

Perché questo medicinale agisca correttamente, segua le seguenti istruzioni:

- Le capsule rigide gastroresistenti non devono essere somministrate a bambini di età inferiore a 6 anni in quanto questi potrebbero non essere in grado di inghiottirle e quindi soffocare. Per i pazienti che non sono in grado di inghiottire la capsula intera, si può aprire la capsula rigida gastroresistente e disperdere il suo contenuto nel cibo (come composta di mele o gelatina di frutti di bosco) o miscelarlo all'interno di una bevanda acida (come succo d'arancia o qualsiasi succo di frutta acido). Consultare il pediatra per indicazioni precise.
- Il trattamento può includere, oltre alla cisteamina, uno o più integratori per sostituire importanti elettroliti che vanno persi attraverso i reni. È importante assumere questi integratori seguendo

esattamente le istruzioni. Consulti il medico se ha tralasciato di assumere diverse dosi di tali integratori o in caso di debolezza o sonnolenza.

- Esami regolari del sangue per misurare la quantità di cistina all'interno dei globuli bianchi e/o la concentrazione di cisteamina nel sangue sono necessari per determinare la giusta dose di PROCYSBI. Lei o il medico disporrete per lo svolgimento degli esami del sangue da eseguire. Questi esami devono essere condotti 12,5 ore dopo la dose serale del giorno precedente, e pertanto 30 minuti dopo l'assunzione del dosaggio del mattino successivo. Sono necessari anche esami regolari del sangue e delle urine per misurare i livelli degli elettroliti importanti per il corpo per aiutare lei o il medico ad aggiustare correttamente le dosi di questi integratori.

Se prende più PROCYSBI di quanto deve

Se ha assunto più PROCYSBI di quanto deve contatti immediatamente il medico o il pronto soccorso. Potrebbe provare sonnolenza.

Se dimentica di prendere PROCYSBI

Se si dimentica di prendere una dose di medicinale, la prenda il più presto possibile. Tuttavia se mancano meno di 4 ore alla dose successiva, salti la dose dimenticata e riprenda il programma di assunzione normale.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga immediatamente a un medico o a un infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati - potrebbe avere bisogno di un trattamento medico urgente:

- Grave reazione allergica (riscontrata non comunemente): richieda assistenza medica di emergenza se riscontra uno di questi segni di reazione allergica: orticaria; difficoltà respiratoria; gonfiore del viso, delle labbra, della lingua, o della gola.

Se si verifica uno dei seguenti effetti indesiderati, contatti immediatamente il medico. Poiché alcuni di essi sono gravi, consulti il medico per una spiegazione più dettagliata dei relativi segni di avvertimento.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- Eruzione sulla pelle: informi subito il medico se ha un'eruzione sulla pelle. Può essere necessario sospendere temporaneamente PROCYSBI fino al cessare dell'eruzione. Se l'eruzione è grave, il medico può sospendere il trattamento con cisteamina.
- Anomalie della funzione del fegato negli esami del sangue. Il medico la monitorerà in tal senso.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- Lesioni della pelle, lesioni ossee e problemi articolari: il trattamento con dosi elevate di cisteamina può portare allo sviluppo di lesioni della pelle. Queste includono strie della pelle (che sembrano colpi di frusta), lesioni ossee (come fratture), deformità ossee e problemi articolari. Durante

l'assunzione di questo medicinale controlli la sua cute. Segnali al medico qualsiasi variazione. Il medico la monitorerà in tal senso.

- Riduzione della conta leucocitaria. Il medico la monitorerà in tal senso.
- Sintomi del sistema nervoso centrale: alcuni pazienti che prendono cisteamina hanno sviluppato vertigini, depressione e diventano troppo apatici (eccessiva sonnolenza). Se riscontra questi sintomi informi il medico.
- Problemi a stomaco e intestino (gastrointestinali): pazienti che assumono cisteamina hanno sviluppato ulcere e sanguinamenti. Informi subito il medico se ha dolore allo stomaco, nausea, vomito, perdita di appetito o se vomita sangue.
- Con l'uso di cisteamina è stata riportata ipertensione intracraniale benigna, chiamata anche pseudotumor cerebri. Si tratta di una condizione in cui si instaura un innalzamento di pressione dei fluidi intorno al cervello. Informi subito il medico se sviluppa qualcuno dei seguenti sintomi durante l'assunzione di PROCYSBI: mal di testa, ronzii o suoni "sibilanti" nell'orecchio, vertigini, nausea, visione doppia, visione offuscata, perdita della vista, dolore dietro l'occhio o dolore associato al movimento degli occhi. Il medico la sottoporrà a esami degli occhi per riscontrare e trattare tempestivamente questo problema. Questo la aiuterà a diminuire l'eventualità di perdita della vista.

Gli altri effetti indesiderati elencati nel seguito sono forniti con una stima della frequenza con cui possono verificarsi con PROCYSBI.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- diarrea
- febbre
- sensazione di sonnolenza

Effetti indesiderati comuni

- alito e odore del corpo cattivi
- bruciore di stomaco
- stanchezza

Effetti indesiderati non comuni

- dolore alle gambe
- scoliosi (deviazione della colonna vertebrale)
- fragilità ossea
- scolorimento dei capelli
- crisi convulsive
- nervosismo
- allucinazioni
- effetti sui reni che si manifestano con gonfiore delle estremità e aumento di peso

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell' Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare PROCYSBI

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo “EXP”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Non prenda questo medicinale se il foglio di sigillo è stato aperto da più di 30 giorni. Elimini il flacone aperto ed usi un nuovo flacone.

Conservare in frigorifero (2-8°C). Non congelare. Dopo l’apertura, non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce e dall’umidità.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene PROCYSBI

- Il principio attivo è la cisteamina (mercaptamina bitartrato). Ogni capsula rigida gastroresistente contiene 25 mg o 75 mg di cisteamina.
- Gli altri componenti sono:
 - Nelle capsule: cellulosa microcristallina, copolimero di acido metacrilico-etil acrilato, ipromellosa, talco, trietil citrato, sodio lauril solfato.
 - Nell’involucro della capsula: gelatina, biossido di titanio (E171), indaco carminio (E132).
 - Nell’inchiostro di stampa: gommalacca, povidone, biossido di titanio (E171).

Descrizione dell’aspetto di PROCYSBI e contenuto della confezione

- PROCYSBI 25 mg viene presentato come capsule rigide blu gastroresistenti. La testa blu chiaro ha il logo Raptor stampato con inchiostro bianco e il corpo blu chiaro ha “25 mg” stampato con inchiostro bianco. Un flacone di plastica bianca contiene 60 capsule. Il tappo è a prova di bambino e ha un foglio di sigillo. Ciascun flacone contiene due contenitori cilindrici di plastica per la protezione aggiuntiva dall’umidità e dall’aria.
- PROCYSBI 75 mg viene presentato come capsule rigide blu gastroresistenti. La testa blu scuro ha il logo Raptor stampato con inchiostro bianco e il corpo blu chiaro ha “75 mg” stampato con inchiostro bianco. Un flacone di plastica bianca contiene 250 capsule. Il tappo è a prova di bambino e ha un foglio di sigillo. Ciascun flacone contiene tre contenitori cilindrici di plastica per la protezione aggiuntiva dall’umidità e dall’aria.
- Durante l’utilizzo del flacone i contenitori cilindrici vanno lasciati al suo interno. I cilindri possono essere eliminati con il flacone dopo il suo utilizzo.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

Raptor Pharmaceuticals Europe B.V.
Naritaweg 165
1043 BW Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>