

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PROCYSBI 25 mg capsula rigida gastroresistente

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

PROCYSBI 75 mg capsula rigida gastroresistente

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide gastroresistenti.

PROCYSBI 25 mg capsula rigida gastroresistente

Capsule rigide blu chiaro di misura 3 (15,9 x 5,8 mm) con "25 mg" stampato con inchiostro bianco e parte superiore blu chiaro con il logo "PRO" stampato con inchiostro bianco.

PROCYSBI 75 mg capsula rigida gastroresistente

Capsule rigide blu chiaro di misura 0 (21,7 x 7,6 mm) con "75 mg" stampato con inchiostro bianco e parte superiore blu scuro con il logo "PRO" 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.

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

Posologia

La concentrazione di cistina leucocitaria può essere misurata, ad esempio, con una serie di tecniche differenti, come quelle relative a sottogruppi leucocitari specifici (ad es. test dei granulociti) o il test leucocitario misto; ogni test presenta valori target differenti. Al momento di prendere decisioni riguardo alla diagnosi e alla somministrazione di PROCYSBI nei pazienti con cistinosi, gli operatori sanitari devono fare riferimento ai target terapeutici specifici per ogni test forniti dai singoli laboratori

di analisi. Ad esempio, l'obiettivo terapeutico è di mantenere il livello di cistina nei leucociti < 1 nmol di emicistina/mg di proteina (quando misurato con il test leucocitario misto), 30 min dopo la somministrazione. 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.

Frequenza di misurazione: PROCYSBI deve essere somministrato ogni 12 ore. 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.

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. La dose giornaliera totale deve essere suddivisa in due e somministrata ogni 12 ore. 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).

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.

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 g/m²/giorno, in due dosi separate, assunte ogni 12 ore (vedere tabella 1 di seguito). 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 (quando misurato con il test leucocitario misto). 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).

I valori target riportati in questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto sono stati ottenuti con il test leucocitario misto. Notare che i target terapeutici della deplezione di cistina sono specifici per ogni test e che test differenti presentano target terapeutici specifici. Pertanto, gli operatori sanitari devono fare riferimento ai target terapeutici specifici per ogni test forniti dai singoli laboratori di analisi.

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.

Tabella 1: Dose raccomandata

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	1 000

*Per ottenere la concentrazione target di cistina leucocitaria può essere necessaria una dose più elevata.

Non è raccomandato l'uso di dosi superiori a 1,95 g/m²/giorno.

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, si deve saltare la dose dimenticata e riprendere il programma di assunzione normale. Non si deve raddoppiare la dose.

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 (quando misurati con il test leucocitario misto). Il dosaggio della cisteamina può essere aumentato fino a un massimo di 1,95 g/m²/giorno per raggiungere questo livello. Il dosaggio di 1,95 g/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.

Questo medicinale può essere somministrato deglutendo le capsule intere oppure disperdendo il contenuto delle capsule (microsfere con rivestimento enterico) sui cibi o somministrandolo attraverso una sonda per nutrizione gastrica.

Non frantumare né masticare le capsule o il loro contenuto.

Somministrazione con alimenti

La cisteamina bitartrato può essere somministrata con un succo di frutta acido o acqua.

La cisteamina bitartrato non deve essere somministrata insieme a cibi ricchi di grassi o proteine, o con alimenti ghiacciati come il gelato. 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 pediatriche 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 elencati al paragrafo 6.6.

Per le istruzioni sul medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

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

Non è raccomandato l'uso di dosi superiori a 1,95 g/m²/giorno (vedere paragrafo 4.2).

È 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-cieco e del colon (colonopatia 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 (1:1), 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 colonopatia 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 modulato 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 funzionalità epatica anomala. 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, tinnito, capogiro, nausea, diplopia, visione offuscata, perdita della vista, dolore retroculare o dolore associato al movimento degli occhi. È 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.

PROCYSBI contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente '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

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere informate in merito al rischio di teratogenicità e deve essere consigliato loro di utilizzare adeguate misure contraccettive nel corso del trattamento. Prima di iniziare il trattamento deve essere effettuato un test di gravidanza che dia un esito negativo.

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.

Allattamento

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 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 o moderatamente la capacità di guidare veicoli e 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 severità lieve o moderata. Riguardo alle patologie gastrointestinali (diarrea e dolore addominale), il profilo di reazioni avverse nei soggetti sani era simile al profilo di reazioni avverse nei pazienti.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse è definita secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

In ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità:

Tabella 2: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza: reazione avversa
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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza: reazione avversa
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 nefrosica
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 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 nefrosica 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, aminoacidi e derivati, codice ATC: A16AA04.

La cisteamina è il più semplice aminotiole 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, quando misurati con il test leucocitario misto. 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.

Tabella 3: Confronto tra i livelli leucocitari di cistina in seguito alla somministrazione di cisteamina bitartrato a rilascio immediato e di PROCYSBI

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 nmol 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	

*Misurato con il test leucocitario misto

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 misurata con il test leucocitario misto 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

Negli studi di genotossicità pubblicati che prevedevano l'impiego di cisteamina è stata segnalata l'induzione di aberrazioni cromosomiche in linee cellulari eucariotiche in coltura. Gli 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 nel test.

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.

Alte 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 (1:1)
ipromellosa
talco
trietil citrato
sodio lauril solfato

Involucro della capsula

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

Inchiostro di stampa

gommalacca
povidone K-17
biossido di titanio (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni
Validità durante l'uso: 30 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

PROCYSBI 25 mg capsula rigida gastroresistente

Flacone bianco in HDPE da 50 mL contenente 60 capsule rigide gastroresistenti con un contenitore cilindrico di essiccante 2-in-1 ed un contenitore cilindrico 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 contenitori cilindrici possono essere eliminati con il flacone dopo il suo utilizzo.

PROCYSBI 75 mg capsula rigida gastroresistente

Flacone bianco in HDPE da 400 mL contenente 250 capsule rigide gastroresistenti con un contenitore cilindrico di essiccante 2-in-1 e due contenitori cilindrici 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 contenitori cilindrici possono essere eliminati con il flacone dopo il suo utilizzo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione

Assunzione del farmaco disperso nel cibo

Le capsule della dose mattutina o serale vanno aperte e il contenuto disperso in circa 100 grammi di purea di mele o marmellata di frutta. Mescolare delicatamente 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) o acqua. La miscela deve essere ingerita entro 2 ore dalla preparazione e può 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 purea di mele o marmellata di frutta. 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 usando una siringa per catetere. Prima della somministrazione di PROCYSBI: aprire il bottone gastrostomico e collegare la sonda per nutrizione. Lavare con 5 mL d'acqua per pulire il bottone. Aspirare la miscela nella siringa. È consigliato l'uso di un massimo di 60 mL di miscela in una siringa per catetere con sonda per nutrizione dritta o per somministrazione in bolo. Inserire l'apertura della siringa contenente la miscela di PROCYSBI/purea di mele/marmellata di frutta nell'apertura della sonda per nutrizione e riempire completamente con la miscela. Per prevenire possibili problemi di ostruzione, esercitare una leggera pressione sulla siringa e mantenere la sonda per nutrizione in posizione orizzontale durante la somministrazione. Per evitare il rischio di ostruzione, si consiglia inoltre di impiegare un alimento viscoso, ad esempio purea di mele o marmellata di frutta, somministrandolo a una velocità di 10 mL ogni 10 secondi fino al completo svuotamento della siringa. Ripetere il passaggio di cui sopra finché tutta la miscela non è stata somministrata. Dopo la somministrazione di PROCYSBI, aspirare 10 mL di succo di frutta o acqua in un'altra siringa e lavare la sonda per gastrostomia, assicurandosi che nella sonda per gastrostomia non rimanga bloccato alcun residuo della miscela di purea di mele/marmellata di frutta e granulato. La miscela deve essere somministrata entro 2 ore dalla preparazione e può essere mantenuta in frigorifero dal momento della preparazione a quello della somministrazione. Non conservare alcun residuo di miscela.

Assunzione del farmaco disperso in succo di arancia o in qualsiasi succo di frutta acido o in acqua

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 o acqua. 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 o acqua 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 o acqua.

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

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 settembre 2013

Data del rinnovo più recente: 26 luglio 2018

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>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROCYSBI 75 mg granulato gastroresistente
PROCYSBI 300 mg granulato gastroresistente

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PROCYSBI 75 mg granulato gastroresistente

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

PROCYSBI 300 mg granulato gastroresistente

Ogni bustina contiene 300 mg di cisteamina (come mercaptamina bitartrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato gastroresistente.

Granulato di colore da bianco a biancastro.

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.

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

Posologia

La concentrazione di cistina leucocitaria può essere misurata, ad esempio, con una serie di tecniche differenti, come quelle relative a sottogruppi leucocitari specifici (ad es. test dei granulociti) o il test leucocitario misto; ogni test presenta valori target differenti. Al momento di prendere decisioni riguardo alla diagnosi e alla somministrazione di PROCYSBI nei pazienti con cistinosi, gli operatori sanitari devono fare riferimento ai target terapeutici specifici per ogni test forniti dai singoli laboratori di analisi. Ad esempio, l'obiettivo terapeutico è di mantenere il livello di cistina nei leucociti < 1 nmol di emicistina/mg di proteina (quando misurato con il test leucocitario misto), 30 min dopo la somministrazione. 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.

Frequenza di misurazione: PROCYSBI deve essere somministrato ogni 12 ore. 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.

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. La dose giornaliera totale deve essere suddivisa in due e somministrata ogni 12 ore. 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).

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.

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 g/m²/giorno, in due dosi separate, assunte ogni 12 ore (vedere tabella 1 di seguito). 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 (quando misurato con il test leucocitario misto). 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).

I valori target riportati in questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto sono stati ottenuti con il test leucocitario misto. Notare che i target terapeutici della deplezione di cistina sono specifici per ogni test e che test differenti presentano target terapeutici specifici. Pertanto, gli operatori sanitari devono fare riferimento ai target terapeutici specifici per ogni test forniti dai singoli laboratori di analisi.

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.

Tabella 1: Dose raccomandata

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	1 000

*Per ottenere la concentrazione target di cistina leucocitaria può essere necessaria una dose più elevata.

Non è raccomandato l'uso di dosi superiori a 1,95 g/m²/giorno.

Per raggiungere la dose prevista di mantenimento, si può considerare l'uso di PROCYSBI 25 mg capsule rigide gastroresistenti.

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, si deve saltare la dose dimenticata e riprendere il programma di assunzione normale. Non si deve raddoppiare la dose.

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 (quando misurati con il test leucocitario misto). Il dosaggio della cisteamina può essere aumentato fino a un massimo di 1,95 g/m²/giorno per raggiungere questo livello. Il dosaggio di 1,95 g/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.

Questo medicinale può essere somministrato aprendo la bustina e disperdendo il contenuto della bustina (microsfere con rivestimento enterico) su cibi o bevande o somministrandolo attraverso una sonda per nutrizione gastrica.

Non frantumare né masticare il granulato per non compromettere il rivestimento gastroresistente.

Somministrazione con alimenti

La cisteamina bitartrato può essere somministrata con un succo di frutta acido o acqua.

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

Per le istruzioni sul medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

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

Non è raccomandato l'uso di dosi superiori a 1,95 g/m²/giorno (vedere paragrafo 4.2).

È 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).

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-cieco e del colon (colonopatia 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 (1:1), 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 colonopatia 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 modulato 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 funzionalità epatica anomala. 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, tinnito, capogiro, nausea, diplopia, visione offuscata, perdita della vista, dolore retroculare o dolore associato al movimento degli occhi. È 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.

PROCYSBI contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente ‘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

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere informate in merito al rischio di teratogenicità e deve essere consigliato loro di utilizzare adeguate misure contraccettive nel corso del trattamento. Prima di iniziare il trattamento deve essere effettuato un test di gravidanza che dia un esito negativo.

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.

Allattamento

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 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 o moderatamente la capacità di guidare veicoli e 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 severità lieve o moderata. Riguardo alle patologie gastrointestinali (diarrea e dolore addominale), il profilo di reazioni avverse nei soggetti sani era simile al profilo di reazioni avverse nei pazienti.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse è definita secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). In ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità:

Tabella 2: *Reazioni avverse*

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza: reazione avversa
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> Dolore addominale, 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)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza: reazione avversa
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 nefrosica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Molto comune:</i> Letargia, ipertensione
	<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 molluscolari, 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 nefrosica 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, aminoacidi e derivati, 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, quando misurati con il test leucocitario misto. 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.

Tabella 3: Confronto tra i livelli leucocitari di cistina in seguito alla somministrazione di cisteamina bitartrato a rilascio immediato e di PROCYSBI

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 nmol 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	

*Misurato con il test leucocitario misto

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 misurata con il test leucocitario misto 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

Negli studi di genotossicità pubblicati che prevedevano l'impiego di cisteamina è stata segnalata l'induzione di aberrazioni cromosomiche in linee cellulari eucariotiche in coltura. Gli 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 nel test.

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.

Alte 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

cellulosa microcristallina
copolimero di acido metacrilico-etil acrilato (1:1)
ipromellosa
talco
trietil citrato
sodio lauril solfato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Le bustine chiuse possono essere conservate per un unico periodo di tempo della durata massima di 4 mesi a temperatura inferiore a 25°C, al riparo dalla luce e dall'umidità, trascorso il quale il medicinale deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Tenere le bustine nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Durante il periodo di validità, il medicinale può essere conservato a temperatura ambiente (inferiore a 25°C) per un unico periodo di tempo della durata di 4 mesi (vedere paragrafo 6.3).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustine composte da un foglio multistrato: polietilene tereftalato, alluminio e polietilene a bassa densità (LDPE).

Confezione da 120 bustine.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione

Ogni bustina è esclusivamente monouso.

Assunzione del farmaco disperso nel cibo

Le bustine della dose mattutina o serale vanno aperte e il contenuto disperso in circa 100 grammi di purea di mele o marmellata di frutta. Mescolare delicatamente 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) o acqua. La miscela deve essere ingerita entro 2 ore dalla preparazione e può essere mantenuta in frigorifero dal momento della preparazione a quello della somministrazione.

Somministrazione attraverso sonde per nutrizione

Le bustine della dose mattutina o serale vanno aperte e il contenuto riversato in circa 100 grammi di purea di mele o marmellata di frutta. 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 usando una siringa per catetere. Prima della somministrazione di PROCYSBI: aprire il bottone gastrostomico e collegare la sonda per nutrizione. Lavare con 5 mL d'acqua per pulire il bottone. Aspirare la miscela nella siringa. È consigliato l'uso di un massimo di 60 mL di miscela in una siringa per catetere con sonda per nutrizione dritta o per somministrazione in bolo. Inserire l'apertura della siringa contenente la miscela di PROCYSBI/purea di mele/marmellata di frutta nell'apertura della sonda per nutrizione e riempire completamente con la miscela. Per prevenire possibili problemi di ostruzione, esercitare una leggera pressione sulla siringa e mantenere la sonda per nutrizione in posizione orizzontale durante la somministrazione. Per evitare il rischio di ostruzione, si consiglia inoltre di impiegare un alimento viscoso, ad esempio purea di mele o marmellata di frutta, somministrandolo a una velocità di 10 mL ogni 10 secondi fino al completo svuotamento della siringa. Ripetere il passaggio di cui sopra finché tutta la miscela non è stata somministrata. Dopo la somministrazione di PROCYSBI, aspirare 10 mL di succo di frutta o acqua in un'altra siringa e lavare la sonda per gastrostomia, assicurandosi che nella sonda per gastrostomia non rimanga bloccato alcun residuo della miscela di purea di mele/marmellata di frutta e granulato. La miscela deve essere somministrata entro 2 ore dalla preparazione e può essere mantenuta in frigorifero dal momento della preparazione a quello della somministrazione. Non conservare alcun residuo di miscela.

Assunzione del farmaco disperso in succo di arancia o in qualsiasi succo di frutta acido o in acqua

Le bustine 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 o acqua. 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 o acqua 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 o acqua.

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

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 settembre 2013
Data del rinnovo più recente: 26 luglio 2018

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

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

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)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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 le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).