

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PROCYSBI® 25 mg
magensaftresistente Hartkapseln

PROCYSBI® 75 mg
magensaftresistente Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

PROCYSBI 25 mg
Eine Hartkapsel enthält 25 mg Cysteamin (als Mercaptaminbitartrat).

PROCYSBI 75 mg
Eine Hartkapsel enthält 75 mg Cysteamin (als Mercaptaminbitartrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel.

PROCYSBI 25 mg
hellblaue Hartkapsel der Größe 3 mit dem Aufdruck „25 mg“ in weißer Tinte und hellblaues Oberteil mit in weißer Tinte aufgedrucktem Raptor-Logo.

PROCYSBI 75 mg
hellblaue Hartkapsel der Größe 0 mit dem Aufdruck „75 mg“ in weißer Tinte und dunkelblaues Oberteil mit in weißer Tinte aufgedrucktem Raptor-Logo.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

PROCYSBI ist zur Behandlung der nachgewiesenen nephropathischen Cystinose indiziert. Cysteamin bremst die Anhäufung von Cystin in bestimmten Zellen (z. B. Leukozyten, Muskel- und Leberzellen) bei Patienten mit nephropathischer Cystinose; bei frühzeitigem Behandlungsbeginn verzögert Cysteamin die Entstehung eines Nierenversagens.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung der PROCYSBI-Therapie sollte unter der Kontrolle eines Arztes erfolgen, der über Erfahrung in der Behandlung von Cystinose verfügt.

Dosierung

Das Assay-abhängige therapeutische Ziel besteht darin, durch Anpassen der Dosis den Cystingehalt der Leukozyten unter 1 nmol Hemicystin/mg Protein 30 min nach der Einnahme zu halten. Bei Patienten, die PROCYSBI in stabiler Dosierung einnehmen und die keinen einfachen Zugang zu einer Einrichtung haben, in der ihr leukozytärer Cystingehalt bestimmt werden kann, besteht das Therapieziel darin, die Cysteaminkonzentration im Plasma über 0,1 mg/l 30 min nach der Einnahme zu halten.

Umstellung von Patienten von Cysteaminbitartrat-Hartkapseln mit sofortiger Freisetzung

Patienten mit Cystinose, die Cysteaminbitartrat mit sofortiger Freisetzung einnehmen, können auf eine tägliche Gesamtdosis PROCYSBI umgestellt werden, die ihrer vorigen täglichen Gesamtdosis Cysteaminbitartrat mit sofortiger Freisetzung entspricht.

Patienten, die von Cysteaminbitartrat mit sofortiger Freisetzung auf PROCYSBI umgestellt werden, sollten 2 Wochen nach der Umstellung und anschließend alle 3 Monate ihren leukozytären Cystingehalt bestimmen lassen, damit überprüft werden kann, ob die oben beschriebene optimale Dosierung erreicht wurde.

Zeitpunkt der Bestimmung: Die Bestimmung des Cystingehalts der Leukozyten und/oder des Cysteamingehalts im Plasma muss 12,5 Stunden nach der vorabendlichen Einnahme erfolgen und damit 30 Minuten nach der folgenden morgendlichen Einnahme.

Neu diagnostizierte erwachsene Patienten

Bei neu diagnostizierten erwachsenen Patienten sollte die PROCYSBI-Dosis zu Behandlungsbeginn 1/6 bis 1/4 der angestrebten Erhaltungsdosis betragen. Die angestrebte Erhaltungsdosis beträgt 1,3 Gramm/m²/Tag aufgeteilt auf zwei Gaben, die im Abstand von 12 Stunden eingenommen werden. Die Dosis sollte erhöht werden, wenn der Patient das Arzneimittel gut verträgt und der Cystingehalt der Leukozyten weiterhin über 1 nmol Hemicystin/mg Protein liegt. Die empfohlene Höchstdosis Cysteamin beträgt 1,95 g/m²/Tag. Die Anwendung höherer Dosen als 1,95 g/m²/Tag wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Neu diagnostizierte Kinder und Jugendliche

Die angestrebte Erhaltungsdosis von 1,3 g/m²/Tag kann entsprechend der folgenden Tabelle angenähert ermittelt werden, wobei sowohl die Körperoberfläche als auch das Körpergewicht berücksichtigt wird.

Körpergewicht in Kilogramm	Empfohlene Dosis in mg alle 12 Stunden
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

Besondere Patientengruppen

Patienten, die das Arzneimittel schlecht vertragen

Auch Patienten, die das Arzneimittel schlechter vertragen, erfahren noch einen erheblichen Nutzen, wenn ihr leukozytärer Cystingehalt unter 2 nmol Hemicystin/mg Protein liegt. Um dies zu erreichen, kann die Cysteamindosis bis auf maximal 1,95 g/m²/Tag erhöht werden. Eine Dosis von 1,95 g/m²/Tag Cysteaminbitartrat mit sofortiger Freisetzung wurde mit einer erhöhten Rate von Behandlungsabbrüchen aufgrund von Unverträglichkeit sowie einer erhöhten Rate unerwünschter Ereignisse assoziiert. Wenn Cysteamin anfangs wegen gastrointestinaler (GI) Symptome oder vorübergehender Hautausschläge schlecht vertragen wird, sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen und mit

einer niedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden. Anschließend sollte die Dosis schrittweise auf den angestrebten Wert gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dialysepatienten und transplantierte Patienten

Gelegentlich wurde festgestellt, dass Dialysepatienten bestimmte Cysteaminformen weniger gut vertragen (d. h., es treten mehr unerwünschte Ereignisse auf). Bei diesen Patienten ist eine engmaschigere Kontrolle des leukozytären Cystingehalts erforderlich.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist in der Regel nicht erforderlich, jedoch sollte der leukozytäre Cystingehalt überwacht werden.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist in der Regel nicht erforderlich, jedoch sollte der leukozytäre Cystingehalt überwacht werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Cysteaminbitartrat sollte nicht zusammen mit fett- oder proteinreichen Nahrungsmitteln oder mit gefrorenen Nahrungsmitteln wie Eiskrem eingenommen werden.

Vergessene Einnahme

Falls eine Einnahme vergessen wurde, sollte sie sobald wie möglich nachgeholt werden. Ist jedoch die folgende Einnahme innerhalb der nächsten vier Stunden fällig, sollte die vergessene Einnahme übersprungen und anschließend wieder das verordnete Einnahmeschema eingehalten werden. Die Dosis darf nicht verdoppelt werden.

Einnahme mit Nahrungsmitteln

Patienten sollten innerhalb von 1 Stunde vor und 1 Stunde nach der Einnahme von PROCYSBI konsequent darauf verzichten, Mahlzeiten und Milchprodukte zu sich zu nehmen. Wenn es nicht möglich ist, während dieses Zeitraums nüchtern zu bleiben, kann innerhalb der Stunde vor und nach der Einnahme von PROCYSBI eine kleine Menge Nahrung (ungefähr 100 Gramm) verzehrt werden (vorzugsweise Kohlenhydrate). Es ist jedoch wichtig, dass die Einnahme von PROCYSBI im Verhältnis zum Verzehr von Nahrungsmitteln stets auf die gleiche, reproduzierbare Weise erfolgt (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Kindern im Alter bis zu sechs Jahren, bei denen ein Aspirationsrisiko besteht, sollten die Hartkapseln geöffnet und der Inhalt auf Nahrung oder Flüssigkeit gestreut werden wie nachfolgend beschrieben.

Aufstreuen auf Nahrung

Kapseln zur Einnahme am Morgen oder Abend werden geöffnet und der Inhalt wird auf 100 Gramm Apfelmus oder Beerengelee gestreut. Der Inhalt wird vorsichtig in die weiche Nahrung eingerührt, sodass sich das Cysteamingranulat mit dem Nahrungsmittel mischt. Die gesamte Mischung sollte aufgegessen werden. Anschließend können 250 ml einer geeigneten sauren Flüssigkeit wie Fruchtsaft (z. B. Orangensaft oder ein sonstiger saurer Fruchtsaft) getrunken werden. Die Mischung muss innerhalb von 2 Stunden nach der Herstellung gegessen und vom Zeitpunkt der Herstellung bis zum Verzehr gekühlt werden.

Gabe über eine Magensonde

Kapseln zur Einnahme am Morgen oder Abend werden geöffnet und der Inhalt wird auf 100 Gramm Apfelmus oder Beerengelee gestreut. Der Inhalt wird vorsichtig in die weiche Nahrung eingerührt, sodass sich das Cysteamingranulat mit dem Nahrungsmittel mischt. Die Mischung wird dann über eine Magensonde, eine nasogastrale Sonde oder eine Gastrostomie-/Jejunostomiesonde gegeben. Die Mischung muss innerhalb von 2 Stunden nach der Herstellung gegeben und vom Zeitpunkt der Herstellung bis zur Einnahme gekühlt werden.

Auftreten auf Orangensaft oder sonstigen sauren Fruchtsaft

Kapseln zur Einnahme am Morgen oder Abend werden geöffnet und der Inhalt wird auf 100 bis 150 ml sauren Fruchtsaft gestreut. Die Optionen für die Anwendung sind nachstehend aufgeführt:

- Option 1 / Spritze: Cysteamingranulat und sauren Fruchtsaft 5 Minuten lang vorsichtig mischen und die Mischung anschließend in eine Dosierspritze füllen.
- Option 2 / Tasse: Cysteamingranulat und sauren Fruchtsaft in einer Tasse 5 Minuten lang vorsichtig mischen oder in einer Tasse mit Deckel (z.B. einer Schnabeltasse) 5 Minuten lang vorsichtig schütteln. Die Mischung anschließend trinken. Die Mischung muss innerhalb von 30 Minuten nach der Herstellung eingenommen (getrunken) und muss vom Zeitpunkt der Herstellung bis zur Einnahme gekühlt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, jegliche Form von Cysteamin (Mercaptamin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen Penicillamin.
- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Cysteamintherapie muss umgehend nach Bestätigung der Diagnose einer nephropathischen Cystinose (z.B. anhand eines erhöhten leukozytären Cystingehaltes) eingeleitet werden, damit ein höchstmöglicher therapeutischer Nutzen erreicht wird.

Die Anwendung höherer Dosen als 1,9 g/m²/Tag wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bislang wurde nicht nachgewiesen, dass oral angewendetes Cysteamin die Einlagerung von Cystinkristallen im Auge verhindert. Daher sollten Patienten, die zu diesem Zwecke Cysteamin-haltige Augenlösungen erhalten, diese weiterverwenden.

Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird oder geplant ist, sollte die Therapie sorgfältig überdacht werden, und die Patientin muss über das mit der Einnahme von Cysteamin verbundene Risiko der Teratogenität aufgeklärt werden (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Kindern unter sechs Jahren dürfen wegen der Aspirationsgefahr keine intakten PROCYSBI-Hartkapseln angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Haut

Es ist über schwerwiegende Hautläsionen bei Patienten berichtet worden, die mit hohen Dosen von Cysteaminbitartrat mit sofortiger Freisetzung oder anderen Cysteaminsalzen behandelt wurden. Die Hautläsionen haben auf eine Verringerung der Cysteamindosis angesprochen. Ärzte sollten Haut und Knochen von Patienten, die Cysteamin erhalten, routinemäßig überwachen.

Wenn sich Störungen an Haut oder Knochen bemerkbar machen, sollte die Cysteamindosis verringert oder die Einnahme abgebrochen werden. Die Behandlung kann unter sorgfältiger Überwachung mit einer geringeren Dosis wiederaufgenommen werden und dann allmählich auf die geeignete therapeutische Dosis gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.2). Wenn sich ein schwerer Hautausschlag entwickelt, wie z.B. eine Erythema multiforme bullosa (Stevens-Johnson-Syndrom) oder eine toxische epidermale Nekrolyse, sollte die Cysteaminbehandlung nicht wiederaufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Gastrointestinaltrakt

Bei Patienten, die Cysteaminbitartrat mit sofortiger Freisetzung erhalten haben, wurde über gastrointestinale Geschwüre und Blutungen berichtet. Ärzte sollten aufmerksam auf Anzeichen für Geschwüre und Blutungen achten und Patienten und/oder Betreuer über die Anzeichen und Symptome schwerer gastrointestinaler Toxizität informieren sowie über die Maßnahmen, die im Falle ihres Auftretens zu ergreifen sind.

Mit Cysteamin sind gastrointestinale Symptome wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Anorexie und Bauchschmerzen in Verbindung gebracht worden.

Strikturen des Ileozökalbereichs und des Dickdarms (fibrosierende Kolonopathie) wurden zum ersten Mal bei Mukoviszidosepatienten beschrieben, die hohe Dosen pankreatischer Enzyme in Tablettenform erhielten. Diese Tabletten waren mit einer magensaftresistenten Beschichtung aus Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer versehen, einem der sonstigen Bestandteile von PROCYSBI. Als Vorsichtsmaßnahme sollten ungewöhnliche abdominale Symptome oder Änderungen abdominaler Symptome medizinisch beurteilt werden, um eine fibrosierende Kolonopathie auszuschließen.

Zentralnervensystem (ZNS)

Mit Cysteamin sind ZNS-Symptome wie Krampfanfälle, Lethargie, Somnolenz, Depressionen und Enzephalopathie in Verbindung gebracht worden. Wenn ZNS-Symptome auftreten, sollte der Patient sorgfältig untersucht und die Dosis nach Bedarf angepasst werden. Patienten sollten keine potenziell gefährlichen Tätigkeiten ausüben, bevor die Auswirkungen von Cysteamin auf ihre geistige Leistungsfähigkeit bekannt sind (siehe Abschnitt 4.7).

Leukopenie und Leberfunktionsstörungen

Cysteamin wurde gelegentlich mit reversibler Leukopenie und Leberfunktionsstörungen in Verbindung gebracht. Daher sollten die Leukozytenzahl und die Leberfunktion überwacht werden.

Benigne intrakranielle Hypertonie

Es gibt Berichte über das Auftreten von benigner intrakranieller Hypertonie (oder Pseudotumor cerebri (PTC)) und/oder Stauungspapillen während der Behandlung mit Cysteaminbitartrat, die nach Zusatztherapie mit einem Diuretikum abgeklungen sind (Anwendungsbeobachtung nach Zulassung von Cysteaminbitartrat mit sofortiger Freisetzung). Ärzte sollten Patienten anweisen, sie über die folgenden Symptome zu unterrichten: Kopfschmerzen, Tinnitus, Schwindel, Übelkeit, Diplopie, verschwommenes Sehen, Sehverlust, Schmerzen hinter den Augen oder beim Bewegen der Augen. Um diese Erkrankung frühzeitig zu erkennen, ist eine regelmäßige Untersuchung der Augen erforderlich, und bei ihrem Auftreten sollte zur Vorbeugung gegen Sehverlust zeitnah eine Behandlung eingeleitet werden.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von PROCYSBI

Das Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h., es ist nahezu natriumfrei.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Cysteamin ein klinisch relevanter Induktor von CYP-Enzymen, ein Inhibitor von P-gp und BCRP im Darm und ein Inhibitor der Aufnahmetransporter OATP1B1, OATP1B3 und OCT1 in der Leber ist.

Gleichzeitige Anwendung mit Elektrolyt- und Mineralstoffersatzmitteln

Cysteamin kann in Kombination mit den zur Behandlung des Fanconi-Syndroms erforderlichen Elektrolyt- und Mineralstoffersatzmitteln (außer Bicarbonat) sowie mit Vitamin D und Schilddrüsenhormonen gegeben werden. Bicarbonat sollte mindestens eine Stunde vor oder eine Stunde nach PROCYSBI eingenommen werden, um eine mögliche vorzeitige Freisetzung von Cysteamin zu vermeiden.

Indomethacin und Cysteamin wurden bei einigen Patienten gleichzeitig angewendet. Bei nierentransplantierten Patienten wurde eine Behandlung gegen die Abstoßung des Transplantats bei gleichzeitiger Anwendung von Cysteamin durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung des Protonenpumpen-Inhibitors Omeprazol mit PROCYSBI hatte *in vivo* keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Cysteaminbitartrat.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Verwendung von Cysteamin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität einschließlich Teratogenität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Die Auswirkungen einer unbehandelten Cystinose auf die Schwangerschaft sind ebenfalls nicht bekannt. Aus diesem Grund darf Cysteaminbitartrat nicht

in der Schwangerschaft, insbesondere nicht während des ersten Trimesters angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird oder geplant ist, sollte die Therapie sorgfältig überdacht werden, und die Patientin muss hinsichtlich des mit der Einnahme von Cysteamin verbundenen Risikos der Teratogenität beraten werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cysteamin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Aufgrund der Ergebnisse von tierexperimentellen Studien an säugenden Muttertieren und neugeborenen Jungtieren (siehe Abschnitt 5.3) ist das Stillen bei Frauen, die PROCYSBI einnehmen, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Bei tierexperimentellen Studien wurden Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Bei männlichen Cystinosepatienten wurde über Azoospermie berichtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cysteamin hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Cysteamin kann zu Schläfrigkeit führen. Zu Beginn der Behandlung sollten Patienten so lange keine möglicherweise gefährlichen Tätigkeiten ausüben, bis die Auswirkungen des Arzneimittels auf sie bekannt sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Im Fall der Cysteaminbitartrat-Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung kann davon ausgegangen werden, dass bei etwa 35 % der Patienten Nebenwirkungen auftreten. Diese betreffen vor allem den Verdauungstrakt und das Zentralnervensystem. Wenn diese Nebenwirkungen zu Beginn der Cysteamintherapie auftreten, kann die Verträglichkeit unter Umständen verbessert werden, indem die Behandlung vorübergehend abgesetzt und anschließend schrittweise wieder aufgenommen wird.

In klinischen Studien mit gesunden Freiwilligen waren die hauptsächlichen Nebenwirkungen sehr häufig auftretende gastrointestinale Symptome (16 %), vorwiegend als einzelne Episoden von geringem oder mittlerem Schweregrad. Das UE-Profil bei gesunden Probanden war im Hinblick auf gastrointestinale Störungen (Durchfall und Bauchschmerzen) dem UE-Profil bei Patienten ähnlich.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Bekannte Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit ist wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben:

Siehe Tabelle oben

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich: Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich: Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig: Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich: Nervosität, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Kopfschmerzen, Enzephalopathie Gelegentlich: Somnolenz, Krampfanfälle
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Erbrechen, Übelkeit, Durchfall Häufig: Bauchschmerzen, Atemgeruch, Dyspepsie, Gastroenteritis Gelegentlich: Magen-Darm-Geschwür
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Abnormaler Körpergeruch, Hautausschlag Gelegentlich: Veränderung der Haarfarbe, Hautstreifen, Sprödigkeit der Haut (molluskoider Pseudotumor im Bereich der Ellbogen)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich: Gelenk-Überstreckung, Beinschmerzen, Genu valgum (X-Bein), Osteopenie, Kompressionsfraktur, Skoliose
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich: Nephrotisches Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort	Sehr häufig: Lethargie, Pyrexie Häufig: Asthenie
Untersuchungen	Häufig: Abnormale Leberfunktionstests

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erfahrungen mit PROCYSBI aus klinischen Studien

In klinischen Studien, bei denen PROCYSBI mit Cysteaminbitartrat mit sofortiger Freisetzung verglichen wurde, zeigte ein Drittel der Patienten sehr häufige gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen). Häufige Störungen des Zentralnervensystems (Kopfschmerzen, Somnolenz und Lethargie) und häufige allgemeine Beschwerden (Asthenie) wurden ebenfalls beobachtet.

Erfahrungen mit Cysteaminbitartrat mit sofortiger Freisetzung nach der Zulassung

Im Zusammenhang mit Cysteaminbitartrat mit sofortiger Freisetzung wurde über bigne intrakranielle Hypertonie (oder Pseudotumor cerebri (PTC)) mit Stauungspapillen, Hautläsionen, molluskoide Pseudotumoren, Hautstreifen, Sprödigkeit der Haut, Gelenk-Überstreckung, Beinschmerzen, Genu valgum (X-Bein), Osteopenie, Kompressionsfrakturen und Skoliose berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Ferner wurde über zwei Fälle von nephrotischem Syndrom berichtet, die innerhalb von sechs Monaten nach Beginn der Therapie auftraten und bei denen nach Abbruch der Behandlung zunehmende Erholung eintrat. Im einen Fall zeigten histologische Untersuchungen eine membranöse Glomerulonephritis des Nierenallotransplantats und im anderen Fall eine allergische interstitielle Nephritis.

Bei Kindern, die eine chronische Behandlung mit hohen Dosen von unterschiedlichen Cysteaminpräparaten (Cysteaminchlorhydrat oder Cysteamin oder Cysteaminbitartrat) erhielten, wobei die maximale Tagesdosis von 1,95 g/m² meist überschritten wurde, wurde vereinzelt über das Auftreten eines Syndroms ähnlich dem Ehlers-Danlos-Syn-

drom im Bereich der Ellbogen berichtet. In einigen Fällen waren diese Hautläsionen mit Hautstreifen und Knochenläsionen assoziiert, die erstmals bei einer Röntgenuntersuchung auffielen. Bei den berichteten Knochenerkrankungen handelte es sich um Genu valgum (X-Beine), Beinschmerzen und Überstreckung der Gelenke sowie Osteopenie, Kompressionsfrakturen und Skoliose. In den wenigen Fällen, in denen eine histopathologische Untersuchung der Haut vorgenommen wurde, ließen die Ergebnisse auf eine Angioendotheliomatose schließen. Ein Patient verstarb anschließend an den Folgen einer akuten Zerebralschämie mit ausgeprägter Vaskulopathie. Bei einigen Patienten regredierten die Hautläsionen an den Ellbogen nach einer Verringerung der Dosis des Cysteamins mit sofortiger Freisetzung (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung von Cysteamin kann es zu progressiver Lethargie kommen.

Im Falle einer Überdosierung ist eine geeignete Unterstützung von Atmung und Herz-Kreislauf-System erforderlich. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Es ist nicht bekannt, ob Cysteamin durch Hämodialyse aus dem Körper eliminiert werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Andere Mittel für das alimentäre System
und den Stoffwechsel,
ATC-Code: A16AA04.

Cysteamin ist das einfachste stabile Amino-
thiol und ein Abbauprodukt der Aminosäure
Cystein. Cysteamin ist in den Lysosomen an
einer Thiol-Disulfid-Austauschreaktion betei-
ligt, bei der Cystin in Cystein und ein gemisch-
tes Cystein-Cysteamin-Disulfid umgewandelt
wird, die bei Patienten mit Cystinose beide
aus den Lysosomen austreten können.

Die Leukozyten gesunder Personen und von
Personen, die für Cystinose heterozygot
sind, haben einen Cystingehalt von unter
0,2 bzw. normalerweise unter 1 nmol Hemi-
cystin/mg Protein. Bei Personen mit
Cystinose liegt der leukozytäre Cystingehalt
dagegen bei über 2 nmol Hemicystin/mg
Protein.

Bei diesen Patienten wird der leukozytäre
Cystingehalt überwacht, um zu überprüfen,
ob die Dosierung angemessen ist. Dabei
wird bei einer Behandlung mit PROCYSBI
die Konzentration 30 Minuten nach der Ein-
nahme bestimmt.

In einer zulassungsrelevanten, randomisierten
Cross-Over-Studie der Phase III zur Pharma-
kodynamik und Pharmakokinetik (die darüber
hinaus die erste randomisierte Studie mit
Cysteaminbitartrat mit sofortiger Freisetzung
überhaupt war) wurde gezeigt, dass bei
Patienten, die PROCYSBI alle 12 Stunden
(Q12H) erhielten, im Steady-State eine ver-
gleichbare anhaltende Depletion des leuko-
zytären Cystingehalts erreicht wurde wie
bei Patienten, die Cysteaminbitartrat mit
sofortiger Freisetzung alle 6 Stunden (Q6H)
erhielten. Dreiundvierzig (43) Patienten mit
Cystinose und erhaltener Nierenfunktion
(geschätzte GFR, korrigiert hinsichtlich der
Körperoberfläche, $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)
wurden randomisiert; davon waren sieben-
undzwanzig (27) Patienten Kinder (im Alter
von 6 bis 12 Jahren), fünfzehn (15) waren
Jugendliche (im Alter von 12 bis 21 Jahren)
und ein (1) Patient war erwachsen. Von die-
sen 43 Patienten traten am Ende der ersten
Crossover-Phase zwei (2) Geschwister aus
der Studie aus, da bei einem (1) der beiden
eine zuvor geplante Operation durchgeführt
wurde. Einundvierzig (41) Patienten schlos-
sen die Studienbehandlung ab. Zwei (2)
Patienten wurden aus der Per-Protokoll-
Analyse ausgeschlossen, da ihr leukozy-
tärer Cystingehalt während der Phase der
Behandlung mit Cysteamin mit sofortiger
Freisetzung auf über 2 nmol Hemicystin/mg
Protein anstieg. Neununddreißig (39) Pa-
tienten wurden bei der abschließenden pri-
mären Per-Protokoll-Wirksamkeitsanalyse
berücksichtigt.

Siehe Tabelle oben

Vierzig von einundvierzig (40/41) Patienten,
die die Phase III-Zulassungsstudie abschlos-
sen, wurden in eine prospektive Studie mit
PROCYSBI aufgenommen, die so lange
durchgeführt wurde, wie PROCYSBI nicht
vom behandelnden Arzt der Patienten

Per-Protokoll-(PP-)Population (N = 39)		
	Cysteaminbitartrat mit sofortiger Freisetzung	PROCYSBI
Leukozytärer Cystingehalt (LS-Mittelwert ± SE) in nmol Hemicystin/mg Protein	0,44 ± 0,05	0,51 ± 0,05
Behandlungseffekt (LS-Mittelwert ± SE; 95,8 %-KI; p-Wert)	0,08 ± 0,03; 0,01 bis 0,15; < 0,0001	
Alle auswertbaren Patienten (ITT-Population) (N = 41)		
	Cysteaminbitartrat mit sofortiger Freisetzung	PROCYSBI
Leukozytärer Cystingehalt (LS-Mittelwert ± SE) in nmol Hemicystin/mg Protein	0,74 ± 0,14	0,53 ± 0,14
Behandlungseffekt (LS-Mittelwert ± SE; 95,8 %-KI; p-Wert)	-0,21 ± 0,14; -0,48 bis 0,06; < 0,001	

verschrieben werden konnte. In dieser Stu-
die war der leukozytäre Cystinwert im Durch-
schnitt immer unter optimaler Kontrolle und
war $< 1 \text{ nmol Hemicystin/mg Protein}$. Die ge-
schätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)
der Studienpopulation änderte sich im Zeit-
verlauf nicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die relative Bioverfügbarkeit beträgt etwa
125 % im Vergleich zu Cysteamin mit sofor-
tiger Freisetzung.

Es wurde eine Verminderung der Resorp-
tion von PROCYSBI durch den Verzehr von
Nahrung 30 Minuten vor (Abnahme der Ex-
position um etwa 35 %) und 30 Minuten
nach der Einnahme (Abnahme der Exposi-
tion um 16 bzw. 45 % bei intakten bzw. ge-
öffneten Kapseln) beobachtet. Der Verzehr
von Nahrung zwei Stunden nach der Ein-
nahme beeinflusste die Resorption von
PROCYSBI nicht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Cysteamin
in vitro, vor allem an Albumin, beträgt etwa
54 % und ist innerhalb des therapeutischen
Bereichs unabhängig von der Arzneimittel-
konzentration.

Biotransformation

Die Ausscheidung von unverändertem Cyste-
amin im Urin lag bei vier Patienten zwischen
0,3 % und 1,7 % der gesamten Tagesdosis.
Cysteamin wird überwiegend als Sulfat aus-
geschieden.

In-vitro-Daten lassen darauf schließen, dass
Cysteaminbitartrat wahrscheinlich von mehr-
eren CYP-Enzymen metabolisiert wird, da-
runter CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9,
CYP2C19, CYP2D6 und CYP2E1. CYP2A6
und CYP3A4 waren unter den entsprechen-
den experimentellen Bedingungen nicht an
der Metabolisierung von Cysteaminbitartrat
beteiligt.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Cyste-
aminbitartrat beträgt etwa 4 Stunden.

Cysteaminbitartrat ist *in vitro* kein Inhibitor
von CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8,
CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1
und CYP3A4.

In vitro: Cysteaminbitartrat ist ein Substrat
von P-gp und OCT2, jedoch kein Substrat
von BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1,
OAT3 und OCT1. Cysteaminbitartrat ist kein
Inhibitor von OAT1, OAT3 und OCT2.

Besondere Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Cysteaminbitartrat
bei besonderen Patientengruppen ist nicht
untersucht worden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Obwohl in veröffentlichten Studien bei Ver-
wendung von Cysteamin über eine Induktion
von Chromosomenaberrationen in kultivierten
eukaryotischen Zelllinien berichtet wurde,
zeigte sich in spezifischen Studien mit Cys-
teaminbitartrat im Ames-Test keine muta-
gene Wirkung und im Micronucleus-Test an
der Maus keine klastogene Wirkung. Mit dem
für PROCYSBI verwendeten Cysteaminbi-
tartrat wurde ein Rückmutationsassay in
Bakterien (Ames-Test) durchgeführt, bei dem
Cysteaminbitartrat keine mutagene Wirkung
zeigte.

Reproduktionstoxikologische Studien zeigten
embryo-/fetotoxische Effekte (Resorption
und Postimplantationsverlust) unter Verwen-
dung einer Cysteamindosis von 100 mg/kg/
Tag bei Ratten und von 50 mg/kg/Tag bei
Kaninchen. Teratogene Effekte sind bei Rat-
ten beobachtet worden, denen Cysteamin
während der Organogeneseperiode in einer
Dosierung von 100 mg/kg/Tag gegeben
wurde.

Dies entspricht bei der Ratte 0,6 g/m²/Tag
und ist etwas weniger als die empfohlene
klinische Erhaltungsdosis von Cysteamin
(1,3 g/m²/Tag). Reduzierte Fertilität wurde
bei Ratten bei Gabe von 375 mg/kg/Tag
beobachtet, eine Dosis, bei der die Ge-
wichtszunahme verzögert war. Bei dieser
Dosis waren auch die Gewichtszunahme
und die Überlebensrate des Wurfes während
der Laktation reduziert. Cysteamin beein-
trächtigt in hoher Dosierung die Fähigkeit
der Muttertiere zum Säugen ihrer Jungen.
Einzelne Gaben des Arzneimittels hemmen
bei Tieren die Prolaktinsekretion.

Die Gabe von Cysteamin führte bei neuge-
borenen Ratten zu Katarakten.

Hohe Cysteamindosen führen sowohl nach
oralen als auch nach parenteraler Anwen-

derung zu Duodenalulzera bei Ratten und Mäusen, nicht jedoch bei Affen. Experimentelle Anwendung des Arzneimittels führt bei verschiedenen Tierspezies zu einer Verarmung an Somatostatin. Die Folgen hiervon auf die klinische Anwendung des Arzneimittels sind nicht bekannt.

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien mit magensaftresistenten Cysteaminbitartrat-Hartkapseln durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)
Hypromellose
Talkum
Triethylcitrat
Natriumdodecylsulfat

Kapselhülse

Gelatine
Titandioxid (E171)
Indigocarmin (E132)

Tinte für die Beschriftung

Schellack
Povidon
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate
Nach Anbruch: 30 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor Anbruch im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.
Nach Anbruch nicht über 25 °C lagern.

Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PROCYSBI 25 mg: weiße 50 ml-HDPE-Flasche mit einem 2-in-1-Trockenmittelzylinder und einem Sauerstoffabsorberzylinder mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen, die 60 Kapseln enthält.

Jede Flasche enthält zwei Kunststoffzylinder als zusätzlichen Schutz gegen Feuchtigkeit und Luft.

Die Zylinder sollten während der Verwendung der Flasche in der Flasche bleiben. Nach Gebrauch können die Zylinder mit der Flasche entsorgt werden.

PROCYSBI 75 mg: weiße 400 ml-HDPE-Flasche mit einem 2-in-1-Trockenmittelzylinder und zwei Sauerstoffabsorberzylinder mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen, die 250 Kapseln enthält.

Jede Flasche enthält drei Kunststoffzylinder als zusätzlichen Schutz gegen Feuchtigkeit und Luft.

Die Zylinder sollten während der Verwendung der Flasche in der Flasche bleiben.

Nach Gebrauch können die Zylinder mit der Flasche entsorgt werden.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PROCYSBI 25 mg:
EU/1/13/861/001

PROCYSBI 75 mg:
EU/1/13/861/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
06. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt