PROCYSBI 75 mg magensaftresistente Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Hartkapsel enthält 75 mg Cysteamin (als Mercaptaminbitartrat).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Magensaftresistente Hartkapsel.
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/m^2/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/m^2/Tag. Die Anwendung höherer Dosen als 1,95 g/m^2/Tag wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Neu diagnostizierte Kinder und Jugendliche

Die angestrebte Erhaltungsdosis von 1,3 g/m^2/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/m^2/Tag erhöht werden. Eine Dosis von 1,95 g/m^2/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 Gastrotomie-/Jejunostomiesonde gegeben. Die Mischung muss innerhalb von 2 Stunden nach der Herstellung gegeben und vom Zeitpunkt der Herstellung bis zur Einnahme gekühlt werden.

Aufstreuen 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/m^2/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, das 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 (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10) und gelegentlich (≥1/1.000, <1/100). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben:

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 benigne 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/m^2 meist überschritten wurde, wurde vereinzelt über das Auftreten eines Syndroms ähnlich dem Ehlers-Danlos-Syndrom 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 Zerebralischämie 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 ist aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem 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 Aminothiol und ein Abbauprodukt der Aminosäure Cystein . Cysteamin ist in den Lysosomen an einer Thiol-Disulfid-Austauschreaktion beteiligt, bei der Cystin in Cystein und ein gemischtes 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 Hemicystin/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 Einnahme bestimmt.
In einer zulassungsrelevanten, randomisierten Cross-Over-Studie der Phase III zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (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 vergleichbare anhaltende Depletion des leukozytären 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 ml/min/1,73 m^2) wurden randomisiert; davon waren siebenundzwanzig (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 diesen 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 schlossen die Studienbehandlung ab. Zwei (2) Patienten wurden aus der Per-Protokoll-Analyse ausgeschlossen, da ihr leukozytärer Cystingehalt während der Phase der Behandlung mit Cysteamin mit sofortiger Freisetzung auf über 2 nmol Hemicystin/mg Protein anstieg. Neununddreißig (39) Patienten wurden bei der abschließenden primären Per-Protokoll-Wirksamkeitsanalyse berücksichtigt.

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	

Vierzig von einundvierzig (40/41) Patienten, die die Phase III-Zulassungsstudie abschlossen, wurden in eine prospektive Studie mit PROCYSBI aufgenommen, die so lange durchgeführt wurde, wie PROCYSBI nicht vom behandelnden Arzt der Patienten verschrieben werden konnte. In dieser Studie war der leukozytäre Cystinwert im Durchschnitt immer unter optimaler Kontrolle und war < 1 nmol Hemicystin/mg Protein. Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) der Studienpopulation änderte sich im Zeitverlauf nicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die relative Bioverfügbarkeit beträgt etwa 125 % im Vergleich zu Cysteamin mit sofortiger Freisetzung. Es wurde eine Verminderung der Resorption von PROCYSBI durch den Verzehr von Nahrung 30 Minuten vor (Abnahme der Exposition um etwa 35 %) und 30 Minuten nach der Einnahme (Abnahme der Exposition um 16 bzw. 45 % bei intakten bzw. geöffneten Kapseln) beobachtet. Der Verzehr von Nahrung zwei Stunden nach der Einnahme 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 Arzneimittelkonzentration.

Biotransformation

Die Ausscheidung von unverändertem Cysteamin im Urin lag bei vier Patienten zwischen 0,3 % und

1,7 % der gesamten Tagesdosis. Cysteamin wird überwiegend als Sulfat ausgeschieden.
In-vitro-Daten lassen darauf schließen, dass Cysteaminbitartrat wahrscheinlich von mehreren CYP-Enzymen metabolisiert wird, darunter CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP2E1. CYP2A6 und CYP3A4 waren unter den entsprechenden experimentellen Bedingungen nicht an der Metabolisierung von Cysteaminbitartrat beteiligt.

Elimination

Die Eliminationshalbwertzeit von Cysteaminbitartrat 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 Verwendung von Cysteamin über eine Induktion von Chromosomenaberrationen in kultivierten eukaryotischen Zelllinien berichtet wurde, zeigte sich in spezifischen Studien mit Cysteaminbitartrat im Ames-Test keine mutagene Wirkung und im Micronucleus-Test an der Maus keine klastogene Wirkung. Mit dem für PROCYSBI verwendeten Cysteaminbitartrat 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 Verwendung einer Cysteamindosis von 100 mg/kg/Tag bei Ratten und von 50 mg/kg/Tag bei Kaninchen. Teratogene Effekte sind bei Ratten 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/m^2/Tag und ist etwas weniger als die empfohlene klinische Erhaltungsdosis von Cysteamin (1,3 g/m^2/Tag). Reduzierte Fertilität wurde bei Ratten bei Gabe von 375 mg/kg/Tag beobachtet, eine Dosis, bei der die Gewichtszunahme verzögert war . Bei dieser Dosis waren auch die Gewichtszunahme und die Überlebensrate des Wurfes während der Laktation reduziert. Cysteamin beeinträchtigt 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 neugeborenen Ratten zu Katarakten.
Hohe Cysteamindosen führen sowohl nach oraler als auch nach parenteraler Anwendung 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

Nicht über 25º C lagern.
Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiße 400 ml-HDPE-Flasche mit einem 2-in-1-Trockenmittelzylinder und einem Sauerstoffabsorberzylinder mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen, die 250 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.

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
E-Mail: info@raptorpharma.com

8. Zulassungsnummer

EU/1/13/861/002

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

6. September 2013

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.