1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PROCYSBI 25 mg magensaftresistente Hartkapseln
PROCYSBI 75 mg magensaftresistente Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

PROCYSBI 25 mg magensaftresistente Hartkapsel

Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 25 mg Mercaptamin (Cysteamin) (als Mercaptamin[(R,R)-tartrat].

PROCYSBI 75 mg magensaftresistente Hartkapsel

Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 75 mg Mercaptamin (Cysteamin) (als Mercaptamin[(R,R)-tartrat].

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel.

PROCYSBI 25 mg magensaftresistente Hartkapsel

Hellblaue Hartkapsel der Größe 3 (15,9 x 5,8 mm) mit dem Aufdruck „25 mg" in weißer Tinte und hellblaues Oberteil mit in weißer Tinte aufgedrucktem „PRO".

PROCYSBI 75 mg magensaftresistente Hartkapsel

Hellblaue Hartkapsel der Größe 0 (21,7 x 7,6 mm) mit dem Aufdruck „75 mg" in weißer Tinte und dunkelblaues Oberteil mit in weißer Tinte aufgedrucktem „PRO".

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Dosierung

Der Cystingehalt der Leukozyten kann mit einer Reihe unterschiedlicher Methoden bestimmt werden, z. B. mit spezifischen Leukozyten-Untergruppen (z. B. Granulozyten-Assay) oder mittels Leukozytengemisch-Assay, wobei für jeden Assay unterschiedliche Zielwerte bestehen. Angehörige von Gesundheitsberufen sollten sich bei Entscheidungen hinsichtlich der Diagnose und der Dosierung von PROCYSBI für Patienten mit Cystinose auf die Assay-spezifischen, von den einzelnen Testlaboratorien angegebenen therapeutischen Ziele beziehen. Zum Beispiel besteht das therapeutische Ziel darin, den Cystingehalt der Leukozyten unter 1 nmol Hemicystin/mg Protein (bei Bestimmung mittels Leukozytengemisch-Assay) 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 Mercaptaminkonzentration im Plasma über 0,1 mg/l 30 min nach der Einnahme zu halten.
Zeitpunkt der Bestimmung: PROCYSBI sollte alle 12 Stunden eingenommen werden. Die Bestimmung des Cystingehalts der Leukozyten und/oder des Mercaptamingehalts im Plasma muss 12,5 Stunden nach der vorabendlichen Einnahme erfolgen und damit 30 Minuten nach der folgenden morgendlichen Einnahme.

Umstellung von Patienten von Mercaptamin[(R,R)-tartrat]-Hartkapseln mit sofortiger Freisetzung
Patienten mit Cystinose, die Mercaptamin[(R,R)-tartrat] mit sofortiger Freisetzung einnehmen, können auf eine tägliche Gesamtdosis PROCYSBI umgestellt werden, die ihrer vorigen täglichen Gesamtdosis Mercaptamin[(R,R)-tartrat] mit sofortiger Freisetzung entspricht. Die tägliche Gesamtdosis sollte auf zwei Gaben aufgeteilt werden, die im Abstand von 12 Stunden eingenommen werden. Die empfohlene Höchstdosis Mercaptamin 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).
Patienten, die von Mercaptamin[(R,R)-tartrat] 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 Dosis erreicht wurde.

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 g/m^2/Tag, aufgeteilt auf zwei Gaben, die im Abstand von

12 Stunden eingenommen werden (siehe Tabelle 1 unten). Die Dosis sollte erhöht werden, wenn der Patient das Arzneimittel gut verträgt und der Cystingehalt der Leukozyten weiterhin über 1 nmol Hemicystin/mg Protein (bei Bestimmung mittels Leukozytengemisch-Assay) liegt. Die empfohlene Höchstdosis Mercaptamin 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).
Die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angegebenen Zielwerte werden mittels Leukozytengemisch-Assay erhalten. Es ist zu beachten, dass die therapeutischen Ziele für die Cystindepletion Assay-spezifisch sind und für unterschiedliche Assays spezifische Behandlungsziele bestehen. Aus diesem Grund sollten sich Angehörige von Gesundheitsberufen auf die Assay-spezifischen, von den einzelnen Testlaboratorien angegebenen therapeutischen Ziele beziehen.

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.

Tabelle 1: Empfohlene Dosis

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

*Zur Erreichung des Ziel-Cystingehalts der Leukozyten können höhere Dosen erforderlich sein.
Die Anwendung höherer Dosen als 1,95 g/m^2/Tag wird nicht empfohlen.

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

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 (bei Bestimmung mittels Leukozytengemisch-Assay) liegt. Um dies zu erreichen, kann die Mercaptamindosis bis auf maximal 1,95 g/m^2/Tag erhöht werden. Eine Dosis von 1,95 g/m^2/Tag Mercaptamin[(R,R)-tartrat] mit sofortiger Freisetzung wurde mit einer erhöhten Rate von Behandlungsabbrüchen aufgrund von Unverträglichkeit sowie einer erhöhten Rate unerwünschter Ereignisse assoziiert. Wenn Mercaptamin 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 Mercaptaminformen 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.

Dieses Arzneimittel kann durch Schlucken der intakten Kapseln eingenommen werden oder indem der Kapselinhalt (magensaftresistent beschichtete Kügelchen) auf Nahrungsmittel gestreut wird. Es kann auch über eine Magensonde gegeben werden.
Die Kapseln oder der Kapselinhalt darf nicht zermahlen oder zerkaut werden.

Einnahme mit Nahrungsmitteln
Mercaptamin[(R,R)-tartrat] kann zusammen mit saurem Fruchtsaft oder mit Wasser eingenommen werden.
Mercaptamin[(R,R)-tartrat] sollte nicht zusammen mit fett- oder proteinreichen Nahrungsmitteln oder mit gefrorenen

Nahrungsmitteln wie Eiscreme eingenommen werden. 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 in Abschnitt 6.6 beschrieben.

Für Hinweise zu dem Arzneimittel vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung höherer Dosen als 1,95 g/m^2/Tag wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bislang wurde nicht nachgewiesen, dass oral angewendetes Mercaptamin die Einlagerung von Cystinkristallen im Auge verhindert. Daher sollten Patienten, die zu diesem Zwecke Mercaptamin-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 Mercaptamin 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 Mercaptamin[(R,R)-tartrat] mit sofortiger Freisetzung oder anderen Mercaptaminsalzen behandelt wurden. Die Hautläsionen haben auf eine Verringerung der Mercaptamindosis angesprochen. Ärzte sollten Haut und Knochen von Patienten, die Mercaptamin erhalten, routinemäßig überwachen.

Wenn sich Störungen an Haut oder Knochen bemerkbar machen, sollte die Mercaptamindosis 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 Mercaptaminbehandlung nicht wiederaufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Gastrointestinaltrakt

Bei Patienten, die Mercaptamin[(R,R)-tartrat] 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 Mercaptamin 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 (1:1) 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 Mercaptamin 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 Mercaptamin auf ihre geistige Leistungsfähigkeit bekannt sind (siehe Abschnitt 4.7).

Leukopenie und Leberfunktionsstörungen

Mercaptamin 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 Mercaptamin[(R,R)-tartrat], die nach Zusatztherapie mit einem Diuretikum abgeklungen sind (Anwendungsbeobachtung nach Markteinführung von Mercaptamin[(R,R)-tartrat] 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.

PROCYSBI enthält Natrium

Dieses 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 Mercaptamin 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

Mercaptamin 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 Mercaptamin zu vermeiden.

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

Die gleichzeitige Anwendung des Protonenpumpen-Inhibitors Omeprazol mit PROCYSBI hatte *in vivo* keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Mercaptamin[(R,R)-tartrat].

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen über das Risiko der Teratogenität aufgeklärt werden und angewiesen werden, während der Behandlung eine geeignete Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden. Ein negativer Schwangerschaftstest muss vor Behandlungsbeginn bestätigt werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Verwendung von Mercaptamin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine 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 Mercaptamin[(R,R)-tartrat] während der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Trimesters, nicht 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.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Mercaptamin in die Muttermilch übergeht. Aufgrund der Ergebnisse von tierexperimentellen Studien an säugenden Muttertieren und neugeborenen Jungtieren (siehe Abschnitt 5.3) ist PROCYSBI während der Stillzeit 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

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

Mercaptamin 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 Mercaptamin[(R,R)-tartrat] -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 Mercaptamintherapie 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 gastrointesti-

nale Symptome (16 %), vorwiegend als einzelne Episoden von geringem oder mittlerem Schweregrad. Das Nebenwirkungsprofil bei gesunden Probanden war im Hinblick auf gastrointestinale Störungen (Durchfall und Bauchschmerzen) dem Nebenwirkungsprofil bei Patienten ähnlich.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben:

Tabelle 2: Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	*Häufigkeit:* Nebenwirkung
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 Unterhautgewebes	*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 Verabreichungsort	*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 Mercaptamin[(R,R)-tartrat] 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 Mercaptamin[(R,R)-tartrat] mit sofortiger Freisetzung nach der Markteinführung
Im Zusammenhang mit Mercaptamin[(R,R)-tartrat] 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. In einem 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 Mercaptaminpräparaten (Mercaptaminchlorhydrat oder Mercaptamin oder Mercaptamin[(R,R)-tartrat]) 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 Mercaptamins 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, je-

den Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das
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 Mercaptamin 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 Mercaptamin 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, Aminosäuren und Derivate, ATC-Code: A16AA04.

Mercaptamin ist das einfachste stabile Aminothiol und ein Abbauprodukt der Aminosäure Cystein. Mercaptamin ist in den Lysosomen an einer Thiol-Disulfid-Austauschreaktion beteiligt, bei der Cystin in Cystein und ein gemischtes Cystein-Mercaptamin-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 Bestimmung mittels Leukozytengemisch-Assay). 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 Mercaptamin[(R,R)-tartrat] 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 Mercaptamin[(R,R)-tartrat] mit sofortiger Freisetzung alle 6 Stunden (Q6H) erhielten. Dreiundvierzig (43) Patienten mit Cystinose und erhaltener Nierenfunktion auf Basis geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (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 Mercaptamin mit sofortiger Freisetzung auf über 2 nmol Hemicystin/mg Protein anstieg. Neununddreißig (39) Patienten wurden bei der abschließenden primären Per-Protokoll-Wirksamkeitsanalyse berücksichtigt.

Tabelle 3: Vergleich des leukozytären Cystingehalts nach Einnahme von Mercaptamin[(R,R)-tartrat] mit sofortiger Freisetzung und PROCYSBI

Per-Protokoll-(PP-)Population (N = 39)		
	Mercaptamin[(R,R)-tartrat] 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)		
	Mercaptamin[(R,R)-tartrat] 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	

*Bei Bestimmung mittels Leukozytengemisch-Assay

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 verschrie-

ben werden konnte. In dieser Studie war der leukozytäre Cystinwert (bei Bestimmung mittels Leukozytengemisch-Assay) 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 Mercaptamin 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 Mercaptamin *in vitro*, vor allem an Albumin, beträgt etwa 54 % und ist innerhalb des therapeutischen Bereichs unabhängig von der Arzneimittelkonzentration.

Biotransformation

Die Ausscheidung von unverändertem Mercaptamin im Urin lag bei vier Patienten zwischen 0,3 % und 1,7 % der gesamten Tagesdosis. Mercaptamin wird überwiegend als Sulfat ausgeschieden.

In-vitro-Daten lassen darauf schließen, dass Mercaptamin[(R,R)-tartrat] 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 Mercaptamin[(R,R)-tartrat] beteiligt.

Elimination

Die Eliminationshalbwertzeit von Mercaptamin[(R,R)-tartrat] beträgt etwa 4 Stunden.

Mercaptamin[(R,R)-tartrat] ist *in vitro* kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4.

In vitro: Mercaptamin[(R,R)-tartrat] ist ein Substrat von P-gp und OCT2, jedoch kein Substrat von BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 und OCT1. Mercaptamin[(R,R)-tartrat] ist kein Inhibitor von OAT1, OAT3 und OCT2.

Besondere Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Mercaptamin[(R,R)-tartrat] bei besonderen Patientengruppen ist nicht untersucht worden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Obwohl in veröffentlichten Studien zu Mercaptamin über eine Induktion von Chromosomenaberrationen in kultivierten eukaryotischen Zelllinien berichtet wurde, zeigte sich in spezifischen Studien mit Mercaptamin[(R,R)-tartrat] im Ames-Test keine mutagene Wirkung und im Micronucleus-Test an der Maus keine klastogene Wirkung. Mit dem für PROCYSBI verwendeten Mercaptamin[(R,R)-tartrat] wurde ein Rückmutationsassay in Bakterien (Ames-Test) durchgeführt, bei dem Mercaptamin[(R,R)-tartrat] keine mutagene Wirkung zeigte.

Reproduktionstoxikologische Studien zeigten embryo-/fetotoxische Effekte (Resorption und Postimplantationsverlust) unter Verwendung einer Mercaptamindosis von 100 mg/kg/Tag bei Ratten und von 50 mg/kg/Tag bei Kaninchen. Teratogene Effekte sind bei Ratten beobachtet worden, denen Mercaptamin 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 Mercaptamin (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. Mercaptamin beeinträchtigt in hoher Dosierung die Fähigkeit der Muttertiere zum Säugen ihrer Jungen. Einzelne Gaben des Arzneimittels hemmen bei Tieren die Prolaktinsekretion.

Die Gabe von Mercaptamin führte bei neugeborenen Ratten zu Katarakten.

Hohe Mercaptamindosen 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 Mercaptamin[(R,R)-tartrat]-Hartkapseln durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

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

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E171)
Indigocarmin (E132)

Drucktinte

Schellack
Povidon (K-17)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach Anbruch: 30 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.
Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
Nach Anbruch nicht über 25 ºC lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PROCYSBI 25 mg magensaftresistente Hartkapsel

Weiße 50 ml-HDPE-Flasche mit einem 2-in-1-Trockenmittelbehältnis und einem Sauerstoffabsorberbehältnis mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen, die 60 magensaftresistente Hartkapseln enthält.
Jede Flasche enthält zwei Kunststoffbehältnisse als zusätzlichen Schutz gegen Feuchtigkeit und Luft.
Die Behältnisse sollten während der Verwendung der Flasche in der Flasche bleiben. Nach Gebrauch können die Behältnisse mit der Flasche entsorgt werden.

PROCYSBI 75 mg magensaftresistente Hartkapsel

Weiße 400 ml-HDPE-Flasche mit einem 2-in-1-Trockenmittelbehältnis und zwei Sauerstoffabsorberbehältnissen mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen, die 250 magensaftresistente Hartkapseln enthält.
Jede Flasche enthält drei Kunststoffbehältnisse als zusätzlichen Schutz gegen Feuchtigkeit und Luft.
Die Behältnisse sollten während der Verwendung der Flasche in der Flasche bleiben. Nach Gebrauch können die Behältnisse mit der Flasche entsorgt werden.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung

Aufstreuen auf Nahrung
Kapseln zur Einnahme am Morgen oder Abend werden geöffnet und der Inhalt wird auf 100 Gramm Apfelmus oder Fruchtmarmelade gestreut. Der Inhalt wird vorsichtig in die weiche Nahrung eingerührt, sodass sich das Mercaptamingranulat 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) oder Wasser getrunken werden. Die Mischung muss innerhalb von 2 Stunden nach der Herstellung gegessen und kann 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 Fruchtmarmelade gestreut. Der Inhalt wird vorsichtig in die weiche Nahrung eingerührt, sodass sich das Mercaptamingranulat mit dem Nahrungsmittel mischt. Die Mischung wird dann mithilfe einer Katheterspitzenspritze über eine Magensonde, eine nasogastrale Sonde oder eine Gastrostomie-/Jejunostomiesonde gegeben. Vor der Verabreichung von PROCYSBI: Lösen Sie den Verschluss der G-Sonde und bringen Sie die Ernährungssonde an. Spülen Sie mit 5 ml Wasser, um den Verschluss zu reinigen. Ziehen Sie die

Mischung in die Spritze auf. Für gerade oder Bolus-Ernährungssonden wird ein maximales Mischungsvolumen von 60 ml in einer Katheterspitzenspritze empfohlen. Platzieren Sie die Öffnung der Spritze mit der PROCYSBI/Apfelmus/Fruchtmarmelade-Mischung in der Öffnung der Ernährungssonde und füllen Sie sie vollständig mit der Mischung: Drücken Sie leicht auf die Spritze und halten Sie die Ernährungssonde während der Verabreichung waagerecht, um Verstopfungsprobleme zu vermeiden. Zur Vermeidung von Verstopfungen empfiehlt es sich zudem, das dickflüssige Lebensmittel wie Apfelmus oder Fruchtmarmelade mit einer Geschwindigkeit von etwa 10 ml alle 10 Sekunden zu verabreichen, bis die Spritze vollständig entleert ist. Wiederholen Sie den beschriebenen Schritt, bis die Mischung vollständig verabreicht wurde. Ziehen Sie nach der Verabreichung von PROCYSBI 10 ml Fruchtsaft oder Wasser in eine andere Spritze auf und spülen Sie die G-Sonde durch, um sicherzustellen, dass nichts von der Apfelmus/Fruchtmarmelade- und Granulat-Mischung an der G-Sonde haften bleibt.
Die Mischung muss innerhalb von 2 Stunden nach der Herstellung gegeben und kann vom Zeitpunkt der Herstellung bis zur Einnahme gekühlt werden. Reste der Mischung dürfen nicht aufbewahrt werden.

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

- Option 1/Spritze: Mercaptamingranulat und sauren Fruchtsaft oder Wasser 5 Minuten lang vorsichtig mischen und die Mischung anschließend in eine Dosierspritze füllen.
- Option 2/Tasse: Mercaptamingranulat und sauren Fruchtsaft oder Wasser 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 kann vom Zeitpunkt der Herstellung bis zur Einnahme gekühlt werden.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.09.2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26.07.2018

10. STAND DER INFORMATION

August 2022

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

---

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Chiesi GmbH
Ludwig-Erhard-Straße 34
20459 Hamburg
Telefon: 040 89724-0
Telefax: 040 89724-212
E-Mail: info.de@chiesi.com