1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cystadrops 3,8 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält Mercaptaminhydrochlorid, das 3,8 mg Mercaptamin (Cysteamin) entspricht.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 ml Augentropfen, Lösung, enthält 0,1 mg Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung.

Viskose, klare Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cystadrops ist zur Behandlung von Cystinablagerungen in der Hornhaut bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Monaten mit Cystinose indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung der Behandlung mit Cystadrops muss unter Aufsicht eines Arztes erfolgen, der über Erfahrung in der Behandlung von Cystinose verfügt.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 4-mal täglich einen Tropfen pro Auge während der Wachstunden. Der empfohlene Abstand zwischen den einzelnen Einträufelungen beträgt 4 Stunden. Die Dosis kann in Abhängigkeit vom Ergebnis der Augenuntersuchung (wie z. B. Beurteilung der Cystinablagerungen in der Hornhaut, Photophobie) schrittweise (auf eine tägliche Mindestdosis von 1 Tropfen pro Auge) verringert werden.
Wenn der Patient die Anwendung der Augentropfen einmal vergisst, ist er anzuweisen, die Behandlung mit der nächsten Einträufelung fortzusetzen.
Die Dosis von 4 Tropfen täglich pro Auge darf nicht überschritten werden.
Wird die Behandlung mit Cystadrops unterbrochen, nimmt die Ansammlung von Cystinkristallen in der Hornhaut zu. Die Behandlung darf nicht abgebrochen werden.

Kinder und Jugendliche
Cystadrops kann bei Kindern ab 6 Monaten mit der gleichen Dosis wie bei Erwachsenen angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cystadrops bei Kindern im Alter von unter 6 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Um die Anwendung zu erleichtern, sollte dem Patienten mitgeteilt werden, dass er Cystadrops vor der ersten Anwendung zunächst auf Raumtemperatur bringen sollte. Dem Patienten sollte mitgeteilt werden, das er die Tropfer-Flasche nach dem ersten Öffnen bei Raumtemperatur aufbewahren soll.

Um verklebte Augen am Morgen zu vermeiden, sollte der Patient die letzte Anwendung der Augentropfen mindestens 30 Minuten vor dem Zubettgehen vornehmen.

Um eine Kontamination der Tropferspitze und der Lösung zu vermeiden, ist darauf zu achten, dass die Augenlider, die umgebenden Bereiche sowie andere Oberflächen nicht mit der Spitze der Tropfer- Flasche in Berührung kommen.

Der Patient ist anzuweisen, die Tropfer-Flasche nach 7 Tagen Anwendung zu entsorgen.

Bei einer Begleittherapie mit anderen topischen Arzneimitteln zur Anwendung am Auge sollte zwischen den aufeinanderfolgenden Anwendungen ein zeitlicher Abstand von zehn Minuten liegen. Augensalben sind zuletzt anzuwenden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kontaktlinsen
Benzalkoniumchlorid verfärbt bekanntermaßen weiche Kontaktlinsen. Daher sollte der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen vermieden werden. Patienten sind anzuweisen, Kontaktlinsen vor der Anwendung der Augentropfen zu entfernen und diese nach der Anwendung frühestens nach 15 Minuten wieder einzusetzen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Cystadrops enthält Benzalkoniumchlorid, das Augenreizung hervorrufen kann.
Benzalkoniumchlorid wird häufig als Konservierungsmittel in Augenarzneimitteln verwendet und es wurde berichtet, dass es eine punktförmige und/oder toxische ulzerative Keratopathie verursachen kann. Eine Überwachung ist erforderlich.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Da die empfohlene Gesamttagesdosis der Cysteamin-Grundsubstanz maximal ca. 0,4 % der empfohlenen oralen Höchstdosis der Cysteamin-Grundsubstanz in allen Altersgruppen beträgt, sind keine Wechselwirkungen mit oral angewendeten Arzneimitteln zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die empfohlene Gesamttagesdosis von Cysteamin bei Anwendung am Auge liegt bei maximal ca. 0,4 % der empfohlenen oralen Höchstdosis von Cysteamin in allen Altersgruppen. Die systemische Exposition mit Cysteamin nach Anwendung am Auge ist daher geringer als nachEinnahme. Obgleich keine Wirkungen während der Schwangerschaft und Stillzeit erwartet werden, weil eine systemische Belastung mit Cysteamin vernachlässigbar ist, sollten bei einer Begleittherapie mit oralem Cysteamin Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden.

Schwangerschaft
Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Cysteamin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität einschließlich Teratogenese gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Auswirkungen einer unbehandelten Cystinose auf eine Schwangerschaft sind ebenfalls nicht bekannt.
Daher sollte Cysteamin während der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Trimesters, nicht oral angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.
Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird oder geplant ist, sollte eine Behandlung sorgfältig abgewogen und die Patientin über das mögliche Risiko einer Teratogenese bei Behandlung mit Cysteamin informiert werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Cysteamin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Aufgrund der Erkenntnisse aus Studien an säugenden Muttertieren und neugeborenen Tieren (siehe Abschnitt 5.3) sollten Mütter Cysteamin während der Stillzeit nicht oral anwenden.

Fertilität
Es liegen keine Daten zur Wirkung von Cysteamin auf die Fertilität beim Menschen vor. Bei Studien an Tieren wurde eine verringerte Reproduktion festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Cystadrops kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.
Ein zeitweiliges (durchschnittlich weniger als 1 Minute) verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.
Wenn das verschwommene Sehen bei der Einträufelung auftritt, muss der Patient warten, bis er wieder klar sehen kann, bevor er ein Fahrzeug fährt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Augenschmerzen, okuläre Hyperämie, Augenjucken, verstärkte Tränensekretion, verschwommenes Sehen oder Augenreizung. Die meisten dieser Nebenwirkungen treten vorübergehend und überwiegend in leichter oder mäßiger Form auf.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen
Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen von klinischen Studien sowie dem französischen NPU-Programm mit Cystadrops berichtet. Die beobachteten Nebenwirkungen sind nachstehend nach System-

organklasse und Häufigkeit (pro Patient) aufgeführt.
Häufigkeit ist wie folgt definiert: 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), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe neben stehende Tabelle

Kinder und Jugendliche
Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen sind bei Kindern und Erwachsenen identisch. Im Rahmen klinischer Studien und des französischen NPU-Programms wurden 74 Kinder beobachtet. Davon waren 5 Patienten jünger als 2 Jahre, der jüngste war 13 Monate alt, 19 Patienten jünger als 6 Jahre, 21 zwischen 6 und 12 Jahre und 29 zwischen 12 und 18 Jahre alt.

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

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Anwendung am Auge ist eine Überdosierung unwahrscheinlich.

Im Falle einer versehentlichen Einnahme ist der Patient zu überwachen und symptomatisch zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmologika, andere Ophthalmologika, ATC-Code: S01XA21.

Wirkmechanismus
Cysteamin verringert die Ansammlung von Cystinkristallen in der Hornhaut. Es wirkt als Cystin-senkenden , indem es Cystin in Cystein und Cystein-Cysteamin Komplexe (gemischte Disulfide) umwandelt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Es wurden drei klinische Studien zu Cystadrops durchgeführt:

- eine einarmige klinische Studie mit 8 Kindern und Erwachsenen (OCT-1-Studie)
- eine randomisierte, multizentrische, offene, aktiv kontrollierte klinische Phase-III-Studie (CHOC-Studie) mit 32 Patienten
- eine offene, einarmige, multizentrische Studie (CYT-C2-001) mit 5 Patienten im Alter von unter 2 Jahren.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Augenerkrankungen	Sehr häufig: Augenschmerzen, verschwommenes Sehen, Augenreizung, okuläre Hyperämie, Augenjucken, verstärkte Tränensekretion, Ablagerungen in den Augen Häufig: gestörte Sinnesempfindung im Auge, trockenes Auge, Fremdkörpergefühl im Auge, Augenlidödem, Reizung des Augenlids, Sehstörung, Hordeolum
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: Beschwerden am Ort der Einträufelung (hauptsächlich verklebte Augen und Augenwimpern) Häufig: Schmerzen am Ort der Einträufelung

OCT-1-Studie
In dieser Studie wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Cystadrops über einen Zeitraum von 5 Jahren untersucht. Die Anpassung der Dosis erfolgte nach Augenuntersuchung. Während des 5-jährigen Nachbeobachtungszeitraums hat keiner der Patienten die Behandlung abgebrochen.
Die Wirksamkeit wurde anhand der im Rahmen der konfokalen In-vivo-Mikroskopie ermittelten Gesamtpunktzahl (IVCM-Score), für die die Cystinkristalle in den 7 Schichten der Hornhaut quantifiziert wurden, beurteilt. Nach 30-tägiger Behandlung und einer medianen Häufigkeit von 4 Einträufelungen pro Tag wurde eine 30%ige Abnahme des IVCM-Gesamt-Scores beobachtet. Bei 7 der 8 Patienten wurde mit einem medianen Dosierungsschema von 3 Tropfen/Auge/Tag (Bereich 1 bis 3 Tropfen) eine mittlere Abnahme der Cystinablagerungen in der Hornhaut um 30 % im Vergleich zum Ausgangswert aufrechterhalten. Die Photophobie tendierte im Zeitverlauf zu einer Besserung.

CHOC-Studie
Hierbei handelte es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Beurteilung des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Cystadrops nach einer 90-tägigen Behandlung mit einem Dosierungsschema von 4 Tropfen/Auge/Tag. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der IVCM-Gesamt-Score. 15 Patienten erhielten Cystadrops. Der mittlere IVCM-Gesamt-Score wurde für 11 Patienten berechnet. An Tag 30 wurde für den Cystadrops-Behandlungsarm ein Trend zu einem niedrigeren IVCM-Gesamt-Score beobachtet. Die mittlere Abnahme um 40 % im Cystadrops- Behandlungsarm wurde an Tag 90 bestätigt. Die Überlegenheit von Cystadrops gegenüber dem Kontrollarm (Cysteaminhydrochlorid 0,10 %; p < 0,0001, 95 % KI [2,11; 5,58]) wurde nachgewiesen. Ebenso wurde die Überlegenheit von Cystadrops gegenüber dem Kontrollarm (Cysteaminhydrochlorid 0,10 %; p = 0,0048, 95 % KI [0,23; 1,14]) in Bezug auf die vom Prüfarzt beurteilte Photophobie nachgewiesen.

Kinder und Jugendliche
Im Rahmen der drei klinischen Studien (OCT-1, CHOC und CYT-C2-001) wurden klinische Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit erhoben. Insgesamt 20 Kinder erhielten Cystadrops, von denen 5 jünger als 2 Jahre waren. Der jüngste aufgenommene Patient war 13 Monate alt. Die Ergebnisse für Wirksamkeit und Sicherheit sind in der Kinder- und Erwachsenenpopulation identisch.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine pharmakokinetische Beurteilung beim Menschen nach Anwendung von Cystadrops am Auge wurde nicht vorgenommen.

Ähnlich wie bei anderen topisch angewendeten Augenarzneimitteln ist auch hier eine systemische Resorption wahrscheinlich.
Es ist zu beachten, dass die empfohlene Tagesdosis von Cysteamin-Augentropfen nicht mehr als ca. 0,4 % der empfohlenen oralen Höchstdosis von Cysteamin in allen Altersgruppen beträgt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wird eine geringe systemische Exposition nach Anwendung am Auge erwartet. Bei gleichzeitiger okularer und oraler Cysteamin-Behandlung wird der Beitrag der okularen Anwendung zum systemischen Risiko als vernachlässigbar betrachtet.

Präklinische Daten zum oralen Cysteamin:
Es wurden Studien zur Genotoxizität durchgeführt. Eine Studie berichtete über eine Induktion von Chromosomaberrationen in kultivierten eukaryotischen Zelllinien. Spezifische Studien zu Cysteamin zeigten im Ames-Test keine erbgutverändernde Wirkung bzw. im Maus-Mikronukleus-Test keine clastogene Wirkung.

Reproduktionsstudien zu Cysteamin ergaben bei Ratten (Dosisstufe 100 mg/kg/Tag) und Kaninchen (Dosisstufe 50 mg/kg/Tag) toxische Wirkungen auf Embryo und Fötus (Resorptionen und Postimplantationsverluste). Für Ratten wurden teratogene Wirkungen beschrieben, wenn Cysteamin während der Organbildungsphase mit einer Dosis von 100 mg/kg/Tag verabreichtet wurde.
Dies entspricht 0,6 g/m^2/Tag bei Ratten und beträgt weniger als die Hälfte der empfohlenen klinischen Erhaltungsdosis von Cysteamin, d. h. 1,30 g/m^2/Tag. Bei einer Dosis von 375 mg/kg/Tag, bei der die Gewichtszunahme verzögert war, wurde bei Ratten eine verringerte Fertilität beobachtet. Bei dieser Dosis waren auch die Gewichtszunahme und Überlebensrate des Nachwuchses während der Säugephase verringert. Hohe Cysteamin-Dosen beeinträchtigen die Fähigkeit der Muttertiere, ih-

ren Nachwuchs zu säugen. Einzeldosen des Arzneimittels hemmen die Prolaktinsekretion bei Tieren.

Die Verabreichung von Cysteamin bei neugeborenen Ratten hat zu Katarakten geführt.

Hohe Cysteamin-Dosen, oral oder parenteral verabreicht, rufen Duodenalgeschwüre bei Ratten und Mäusen, jedoch nicht bei Affen hervor. Die experimentelle Verabreichung von Arzneimitteln verursacht eine Verringerung von Somatostatin bei verschiedenen Tierarten. Die Bedeutung dieser Erkenntnisse für die klinische Anwendung des Arzneimittels ist nicht bekannt.

Es wurden keine Studien zur Karzinogenität von Cysteamin durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Natriumedetat
Carmellose-Natrium
Citronensäure-Monohydrat
Natriumhydroxid (zur pH-Anpassung)
Salzsäure (zur pH-Anpassung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

6 Monate

Nach dem ersten Öffnen: 7 Tage. Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern. Flasche fest verschlossen halten und im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor dem ersten Öffnen:
Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Die Flascheim Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Lösung in einer 10-ml-Flasche aus braunem Glas, mit einem Brombutyl-Stopfen verschlossen und einer abziehbaren Aluminiumkappe versiegelt. Ein PVC-Tropfer mit HDPE-Verschluss ist separat verpackt und in jeder Schachtel enthalten.

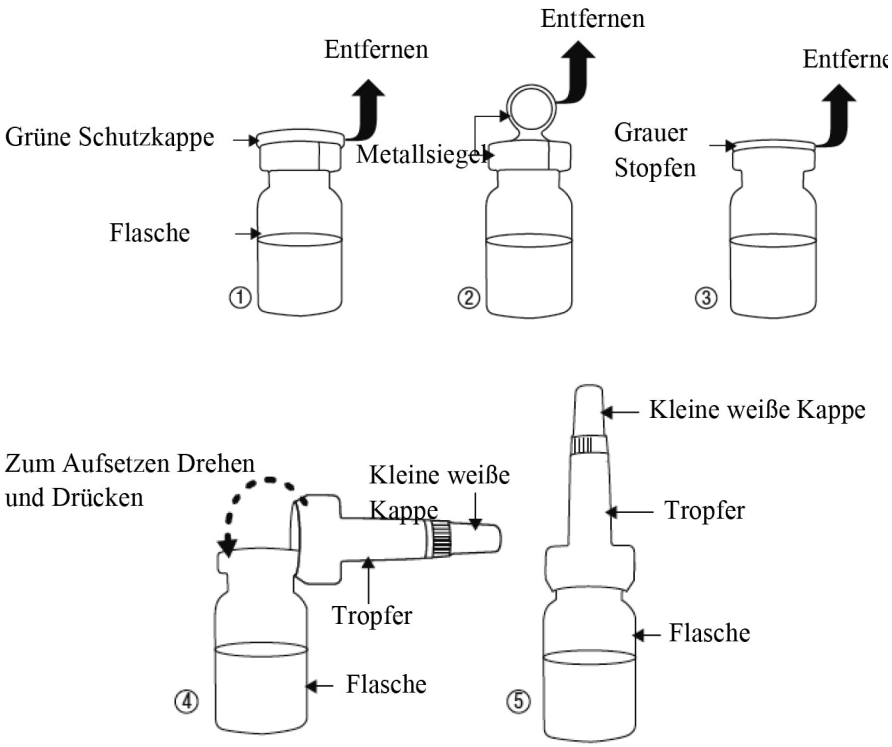
Jede Schachtel enthält 1 Flasche und 1 Verschluss mit Tropfer.

Packung mit 1 Faltschachtel oder Mehrfachpackung mit 4 Faltschachteln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Patient ist anzuweisen, für das Öffnen der Flasche und dem Aufsetzen des Tropfers die unten stehenden Anweisungen zu befolgen:



- Waschen Sie sich gründlich die Hände, um eine mikrobiologische Kontamination des Inhalts der Flasche zu vermeiden.
- Nehmen Sie die grüne Schutzkappe ab (Abbildung 1).
- Entfernen Sie das Metallsiegel (Abbildung 2).
- Entfernen Sie den grauen Stopfen (Abbildung 3) von der Flasche.
- Nach dem Abnehmen des Stopfens darf die Öffnung des Fläschchens nicht mehr berührt werden.
- Nehmen Sie den Verschluss mit Tropfer aus dem Beutel, ohne die Seite zu berühren, die auf die Flasche aufgesetzt wird. Setzen Sie den Verschluss mit Tropfer auf die Flasche auf (Abbildung 4) und belassen Sie ihn dort.
- Bewahren Sie die kleine weiße Kappe (Abbildung 5) auf, die werksseitig auf dem Tropfer aufgesetzt ist.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52, Avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1049/001

EU/1/15/1049/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. Januar 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. September 2021

10. STAND DER INFORMATION

06/2025

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

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt