

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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/m²/Tag. Die Anwendung höherer Dosen als 1,95 g/m²/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/m²/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/m²/Tag. Die Anwendung höherer Dosen als 1,95 g/m²/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 Cystindepuration 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/m²/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/m²/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/m²/Tag erhöht werden. Eine Dosis von 1,95 g/m²/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 Kugelchen) 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/m²/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 wieder aufgenommen 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 Nekrose, sollte die Mercaptaminbehandlung nicht wieder aufgenommen 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 gastrointestinale 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$), 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	<i>Gelegentlich:</i> Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Gelegentlich:</i> Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Sehr häufig:</i> Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Nervosität, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Häufig:</i> Kopfschmerzen, Enzephalopathie <i>Gelegentlich:</i> Somnolenz, Krampfanfälle
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Sehr häufig:</i> Erbrechen, Übelkeit, Durchfall <i>Häufig:</i> Bauchschmerzen, Atemgeruch, Dyspepsie, Gastroenteritis <i>Gelegentlich:</i> Magen-Darm-Geschwür
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<i>Häufig:</i> Abnormaler Körpergeruch, Hautausschlag <i>Gelegentlich:</i> Veränderung der Haarfarbe, Hautstreifen, Sprödigkeit der Haut (molluskoider Pseudotumor im Bereich der Ellbogen)

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit: Nebenwirkung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Gelenk-Überstreckung, Beinschmerzen, Genu valgum (X-Bein), Osteopenie, Kompressionsfraktur, Skoliose
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Gelegentlich:</i> Nephrotisches Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Sehr häufig:</i> Lethargie, Pyrexie <i>Häufig:</i> Asthenie
Untersuchungen	<i>Häufig:</i> 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/m² 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, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

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 m² 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	PROCYSB
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 verschrieben 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/m²/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 °C 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 Katheterspitzenpritze 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 Katheterspitzenpritze 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

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PROCYSBI 75 mg magensaftresistentes Granulat
PROCYSBI 300 mg magensaftresistentes Granulat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

PROCYSBI 75 mg magensaftresistentes Granulat

Jeder Beutel enthält 75 mg Mercaptamin (Cysteamin) (als Mercaptamin[(R,R)-tartrat]).

PROCYSBI 300 mg magensaftresistentes Granulat

Jeder Beutel enthält 300 mg Mercaptamin (Cysteamin) (als Mercaptamin[(R,R)-tartrat]).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistentes Granulat.

Weiße bis gebrochen weiße Granulat.

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/m²/Tag. Die Anwendung höherer Dosen als 1,95 g/m²/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/m²/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/m²/Tag. Die Anwendung höherer Dosen als 1,95 g/m²/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 Cystindepuration 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/m²/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/m²/Tag wird nicht empfohlen.

Um die angestrebte Erhaltungsdosis zu erzielen, kann die Einnahme von PROCYSBI 25 mg magensaftresistenten Hartkapseln in Betracht gezogen werden.

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/m²/Tag erhöht werden. Eine Dosis von 1,95 g/m²/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 Öffnen des Beutels und Streuen des Beutelinhalts (magensaftresistent beschichtete Kugelchen) auf Nahrungsmittel oder Getränke eingenommen werden. Es kann auch über eine Magensonde gegeben werden.

Das Granulat darf nicht zermahlen oder zerkaut werden, da dadurch die magensaftresistente Beschichtung beschädigt wird.

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).

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/m²/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).

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 Hauausschlag 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.

Indometacin 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 gastrointestinale 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$), 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	<i>Gelegentlich:</i> Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Gelegentlich:</i> Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Sehr häufig:</i> Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Nervosität, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Häufig:</i> Kopfschmerzen, Enzephalopathie <i>Gelegentlich:</i> Somnolenz, Krampfanfälle
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Sehr häufig:</i> Erbrechen, Übelkeit, Durchfall <i>Häufig:</i> Bauchschmerzen, Atemgeruch, Dyspepsie, Gastroenteritis <i>Gelegentlich:</i> Magen-Darm-Geschwür
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<i>Häufig:</i> Abnormaler Körpergeruch, Hautausschlag <i>Gelegentlich:</i> Veränderung der Haarfarbe, Hautstreifen, Sprödigkeit der Haut (molluskoider Pseudotumor im Bereich der Ellbogen)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Gelenk-Überstreckung, Beinschmerzen, Genu valgum (X-Bein), Osteopenie, Kompressionsfraktur, Skoliose
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Gelegentlich:</i> Nephrotisches Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Sehr häufig:</i> Lethargie, Pyrexie <i>Häufig:</i> Asthenie
Untersuchungen	<i>Häufig:</i> 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/m² 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 Angloendotheliomatose 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, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

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. Dreißig (43) Patienten mit Cystinose und erhaltener Nierenfunktion auf Basis geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (GFR, korrigiert hinsichtlich der Körperoberfläche) > 30 ml/min/1,73 m² 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 verschrieben 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/m²/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

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Ungeöffnete Beutel können über einen einmaligen Zeitraum von bis zu 4 Monaten bei Temperaturen unter 25 °C vor Licht und Feuchtigkeit geschützt gelagert werden. Danach muss das Arzneimittel entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Beutel im Umschlag aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Während der Haltbarkeitsdauer kann das Arzneimittel über einen einmaligen Zeitraum von 4 Monaten bei Raumtemperatur (unter 25 °C) gelagert werden (siehe Abschnitt 6.3).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel aus Mehrschichtfolie: Poly(ethylenterephthalat), Aluminium und Polyethylen niedriger Dichte (LDPE).

Packungsgröße: 120 Beutel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung

Jeder Beutel ist zum Einmalgebrauch bestimmt.

Aufstreuen auf Nahrung

Beutel 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

ingerührt, 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

Beutel 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 Katheterspitzenpritze 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 Katheterspitzenpritze 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

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

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

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

PROCYSBI 25 mg magensaftresistente Hartkapseln
Mercaptamin

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Magensaftresistente Hartkapsel

60 magensaftresistente Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

30 Tage nach Öffnen der Folienversiegelung entsorgen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Nach Anbruch nicht über 25 °C lagern.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/861/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

PROSYSBI 25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

PROSYSBI 25 mg magensaftresistente Hartkapseln
Mercaptamin

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Magensaftresistente Hartkapsel

60 magensaftresistente Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

30 Tage nach Öffnen der Folienversiegelung entsorgen.

Öffnungsdatum:

Entsorgungsdatum:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Nach Anbruch nicht über 25 °C lagern.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/861/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

PROCYSBI 75 mg magensaftresistente Hartkapseln
Mercaptamin

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Magensaftresistente Hartkapsel

250 magensaftresistente Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

30 Tage nach Öffnen der Folienversiegelung entsorgen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Nach Anbruch nicht über 25 °C lagern.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/861/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

PROSYSBI 75 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

PROSYSBI 75 mg magensaftresistente Hartkapseln
Mercaptamin

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Magensaftresistente Hartkapsel

250 magensaftresistente Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

30 Tage nach Öffnen der Folienversiegelung entsorgen.

Öffnungsdatum:

Entsorgungsdatum:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Nach Anbruch nicht über 25 °C lagern.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/861/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

PROSYSBI 75 mg magensaftresistente Granulat
Mercaptamin

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel enthält 75 mg Mercaptamin (als Mercaptamin[(R,R)-tartrat]).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Magensaftresistente Granulat

120 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Jeder Beutel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Nicht zermahlen oder kauen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Beutel im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Ungeöffnete Beutel können über einen einmaligen Zeitraum von bis zu 4 Monaten bei Temperaturen unter 25 °C gelagert werden. Danach muss das Arzneimittel entsorgt werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/861/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

PROSYSBI 75 mg Granulat

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

PROCYSBI 75 mg magensaftresistente Granulat
Mercaptamin

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

Nur zum einmaligen Gebrauch.

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

75 mg

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

PROCYSBI 300 mg magensaftresistentes Granulat
Mercaptamin

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel enthält 300 mg Mercaptamin (als Mercaptamin[(R,R)-tartrat]).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Magensaftresistentes Granulat

120 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Jeder Beutel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Nicht zermahlen oder kauen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Beutel im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Ungeöffnete Beutel können über einen einmaligen Zeitraum von bis zu 4 Monaten bei Temperaturen unter 25 °C gelagert werden. Danach muss das Arzneimittel entsorgt werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/861/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

PROSYSBI 300 mg Granulat

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

PROCYSBI 300 mg magensaftresistente Granulat
Mercaptamin

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

Nur zum einmaligen Gebrauch.

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

300 mg

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

PROSYSBI 25 mg magensaftresistente Hartkapseln PROSYSBI 75 mg magensaftresistente Hartkapseln

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist PROSYSBI und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PROSYSBI beachten?
3. Wie ist PROSYSBI einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist PROSYSBI aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist PROSYSBI und wofür wird es angewendet?

PROSYSBI enthält den Wirkstoff Mercaptamin (auch als Cysteamin bezeichnet) und wird zur Behandlung der nephropathischen Cystinose bei Kindern und Erwachsenen angewendet. Cystinose ist eine Stoffwechselkrankheit, die die Körperfunktionen beeinträchtigt. Sie ist gekennzeichnet durch eine abnormale Anhäufung der Aminosäure Cystin in verschiedenen Organen, wie z. B. Nieren, Augen, Muskeln, Bauchspeicheldrüse und Gehirn. Das angehäufte Cystin führt zu einer Schädigung der Nieren, sodass es zu einer verstärkten Ausscheidung von Glukose, Eiweiß und Elektrolyten kommt. Je nach Lebensalter sind unterschiedliche Organe betroffen.

PROSYSBI ist ein Arzneimittel, welches mit Cystin reagiert und dessen Gehalt in den Zellen vermindert. Die Mercaptamintherapie muss unmittelbar nach Bestätigung der Diagnose einer nephropathischen Cystinose beginnen, damit eine höchstmögliche therapeutische Wirksamkeit erreicht wird.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PROSYSBI beachten?

PROSYSBI darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Mercaptamin (auch bekannt als Cysteamin) oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Penicillamin sind (nicht „Penicillin“, sondern ein Arzneimittel zur Behandlung von Morbus Wilson).
- wenn Sie stillen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie PROSYSBI einnehmen.

- Da Mercaptamin zum Einnehmen die Einlagerung von Cystinkristallen im Auge nicht verhindert, sollten Sie Mercaptamin-Augentropfen weiterhin anwenden wie von Ihrem Arzt verschrieben.
- Kindern unter sechs Jahren dürfen wegen der Erstickungsgefahr keine intakten Mercaptamin-Hartkapseln gegeben werden (siehe Abschnitt 3, „Wie ist PROCYSBI einzunehmen? – Art der Anwendung“).
- Bei Patienten, die mit hohen Dosen von Mercaptamin behandelt werden, können schwere Hautschäden auftreten. Ihr Arzt führt eine Routineüberwachung Ihrer Haut und Ihrer Knochen durch. Nötigenfalls wird er die Mercaptamindosis verringern oder die Behandlung unterbrechen (siehe Abschnitt 4).
- Bei Patienten, die mit Mercaptamin behandelt werden, kann es zu Geschwüren und Blutungen in Magen und Darm kommen (siehe Abschnitt 4).
- Mercaptamin kann darüber hinaus auch andere gastrointestinale Symptome wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Anorexie und Bauchschmerzen verursachen. Wenn diese auftreten, kann Ihr Arzt Ihre Behandlung unterbrechen oder die Dosis Ihres Arzneimittels verringern.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie ungewöhnliche Magensymptome oder Änderungen der Magensymptome bemerken.
- Unter Mercaptamin können auch Symptome wie Krampfanfälle, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Depressionen und Erkrankungen des Gehirns (Enzephalopathie) auftreten. Wenn Sie solche Symptome bemerken, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, damit er die Dosis Ihres Arzneimittels anpassen kann.
- Auch zu Leberfunktionsstörungen oder einer Verringerung der Anzahl weißer Blutkörperchen (Leukopenie) kann es während einer Mercaptaminbehandlung kommen. Ihr Arzt führt eine routinemäßige Überwachung Ihres Blutbildes und Ihrer Leberfunktion durch.
- Ihr Arzt überwacht Sie auf benigne intrakranielle Hypertonie (auch als Pseudotumor cerebri [PTC] bezeichnet) und/oder Schwellungen des optischen Nervs (Stauungspapille), die während einer Mercaptaminbehandlung auftreten können. Um diese Störung zu erkennen, werden Ihre Augen regelmäßig untersucht, da eine frühe Behandlung einen Sehverlust verhindern kann.

Einnahme von PROCYSBI zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Wenn Ihr Arzt Ihnen Bicarbonat verschreibt, nehmen Sie dieses nicht zur gleichen Zeit wie PROCYSBI ein; nehmen Sie das Bicarbonat mindestens eine Stunde vor oder nach der Einnahme des Arzneimittels ein.

Einnahme von PROCYSBI zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Versuchen Sie, mindestens 1 Stunde vor und 1 Stunde nach der Einnahme von PROCYSBI auf den Verzehr von fett- oder proteinreichen Mahlzeiten zu verzichten, sowie auf Lebensmittel oder Flüssigkeiten, die den Säuregehalt in Ihrem Magen senken könnten, wie z. B. Milch oder Joghurt. Wenn dies nicht möglich ist, können Sie innerhalb der Stunde vor und nach der Einnahme von PROCYSBI eine kleine Menge Nahrung (ungefähr 100 Gramm) zu sich nehmen (vorzugsweise Kohlenhydrate, z. B. Brot, Pasta oder Obst).

Nehmen Sie die Kapsel zusammen mit einem sauren Getränk (wie z. B. Orangensaft oder einem anderen sauren Saft) oder Wasser ein. Bei Kindern und Patienten mit Schluckschwierigkeiten lesen Sie bitte Abschnitt 3, „Wie ist PROCYSBI einzunehmen? – Art der Anwendung“).

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind, insbesondere nicht im ersten Trimester. Vor Beginn der Behandlung müssen Sie einen Schwangerschaftstest durchführen lassen, der ein negatives Ergebnis haben muss, und während der Behandlung müssen Sie eine angemessene Verhütungsmethode anwenden. Wenn Sie eine Frau sind und eine Schwangerschaft planen oder schwanger werden, fragen Sie unverzüglich Ihren Arzt um Rat wegen Beendigung der

Behandlung mit diesem Arzneimittel, da die fortgesetzte Behandlung dem ungeborenen Kind schaden kann.

Wenn Sie stillen, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen (siehe Abschnitt 2 unter „PROCYSBI darf nicht eingenommen werden“).

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann etwas Schläfrigkeit hervorrufen. Zu Beginn der Behandlung sollten Sie so lange nicht Auto fahren, keine Maschinen bedienen oder keinen anderen gefährlichen Tätigkeiten nachgehen, bis Sie wissen, wie dieses Arzneimittel auf Sie wirkt.

PROCYSBI enthält Natrium

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

3. Wie ist PROCYSBI einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis für Sie oder Ihr Kind richtet sich nach Ihrem Körpergewicht und Alter bzw. nach dem Körpergewicht und dem Alter Ihres Kindes. Die angestrebte Erhaltungsdosis beträgt 1,3 g/m²/Tag.

Einnahmeschema

Nehmen Sie dieses Arzneimittel zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden ein. Um den größten Nutzen aus der Behandlung zu ziehen, sollten Sie versuchen, innerhalb von 1 Stunde vor und 1 Stunde nach der Einnahme von PROCYSBI auf den Verzehr von Mahlzeiten und Milchprodukten zu verzichten. Wenn dies nicht möglich ist, können Sie innerhalb der Stunde vor und nach der Einnahme von PROCYSBI eine kleine Menge Nahrung (ungefähr 100 Gramm) zu sich nehmen (vorzugsweise Kohlenhydrate, z. B. Brot, Pasta oder Obst).

Es ist wichtig, dass Sie PROCYSBI stets auf die gleiche Weise einnehmen.

Erhöhen oder vermindern Sie die Dosis nicht ohne die Zustimmung Ihres Arztes.

In jedem Fall soll die Gesamtdosis in der Regel 1,95 g/m²/Tag nicht überschreiten.

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit PROCYSBI sollte lebenslang fortgesetzt werden, wie von Ihrem Arzt verschrieben.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel wird ausschließlich über den Mund eingenommen.

Damit dieses Arzneimittel richtig wirken kann, müssen Sie Folgendes beachten:

- Für Patienten, die eine ganze Kapsel schlucken können:
Schlucken Sie die Kapsel im Ganzen und zusammen mit einem sauren Getränk (wie z. B. Orangensaft oder einem anderen sauren Saft) oder Wasser. Sie dürfen die Kapseln oder den Kapselinhalt nicht zermahlen oder kauen. Kinder unter sechs Jahren können die magensaftresistenten Hartkapseln unter Umständen nicht schlucken, sodass Erstickungsgefahr besteht. Kindern unter sechs Jahren können Sie PROCYSBI geben, indem Sie die Kapseln öffnen und den Inhalt auf Nahrung oder Flüssigkeit streuen, so wie es in den folgenden Anweisungen erklärt wird.

- Für Patienten, die keine ganze Kapsel schlucken können oder eine Magensonde verwenden:
Streuen auf Nahrungsmittel
Öffnen Sie die magensaftresistenten Hartkapseln und streuen Sie den Inhalt (Granulat) auf ca. 100 Gramm Nahrung wie Apfelmus oder Fruchtmarmelade.
Rühren Sie das Granulat vorsichtig in die weiche Nahrung ein, sodass sich das Granulat mit dem Nahrungsmittel mischt. Essen Sie die gesamte Mischung auf. Trinken Sie anschließend 250 ml einer sauren Flüssigkeit (z. B. Orangensaft oder ein sonstiger saurer Fruchtsaft) oder Wasser, um das Schlucken der Mischung zu erleichtern.
Wenn Sie die Mischung nicht sofort essen, können Sie sie nach der Zubereitung bis zum Zeitpunkt der Einnahme im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C) und innerhalb von 2 Stunden nach der Zubereitung essen. Reste der Mischung dürfen nicht länger als 2 Stunden aufbewahrt werden.

Verabreichung über eine Magensonde

Öffnen Sie die magensaftresistenten Hartkapseln und streuen Sie den Inhalt (Granulat) auf ca. 100 Gramm Apfelmus oder Fruchtmarmelade. Rühren Sie das Granulat vorsichtig in die weiche Nahrung ein, sodass sich das Granulat mit dem weichen Nahrungsmittel mischt. Verabreichen Sie die Mischung mithilfe einer Katheterspitzenpritze über eine Magensonde, eine nasogastrale Sonde oder eine Gastrostomie-/Jejunostomiesonde. 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 Katheterspitzenpritze empfohlen. Platzieren Sie die Öffnung der Spritze mit der PROCYSBI-Lebensmittel-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 Verstopfungen 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 PROCYSBI-Lebensmittel-Mischung an der G-Sonde haften bleibt.

Wenn Sie die Mischung nicht sofort einnehmen, können Sie sie nach der Zubereitung bis zum Zeitpunkt der Verabreichung im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C) und innerhalb von 2 Stunden nach der Zubereitung einnehmen. Reste der Mischung dürfen nicht länger als 2 Stunden aufbewahrt werden.

Wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes, um ausführliche Anweisungen zur ordnungsgemäßen Verabreichung des Produkts über eine Magensonde zu erhalten und wenn Sie Probleme mit einer Verstopfung der Sonde haben.

Streuen auf Orangensaft, einen sonstigen sauren Fruchtsaft oder Wasser

Öffnen Sie die magensaftresistenten Hartkapseln und streuen Sie den Inhalt (Granulat) auf ca. 100 bis 150 ml sauren Fruchtsaft (z. B. Orangensaft oder ein sonstiger saurer Fruchtsaft) oder Wasser. Mischen Sie die PROCYSBI-Getränk-Mischung 5 Minuten lang vorsichtig entweder durch Mischen in einer Tasse oder durch Schütteln in einer Tasse mit Deckel (z. B. in einer Schnabeltasse) und trinken Sie die Mischung.

Wenn Sie die Mischung nicht sofort trinken, können Sie sie nach der Zubereitung bis zum Zeitpunkt der Einnahme im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C) und innerhalb von 30 Minuten nach der Zubereitung trinken. Reste der Mischung dürfen nicht länger als 30 Minuten aufbewahrt werden.

Einnahme als Getränkemischung in einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen

Ziehen Sie die Getränkemischung in eine Dosierspritze auf und verabreichen Sie sie direkt in den Mund.

Wenn Sie die Mischung nicht sofort einnehmen, können Sie sie nach der Zubereitung bis zum Zeitpunkt der Einnahme im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C) und innerhalb von 30 Minuten nach der Zubereitung einnehmen. Reste der Mischung dürfen nicht länger als 30 Minuten aufbewahrt werden.

Neben Mercaptamin wird Ihnen Ihr Arzt unter Umständen einen oder mehrere Zusätze zur Nahrung empfehlen oder verschreiben, um wichtige Elektrolyte, die über die Nieren verloren gehen, zu ersetzen. Diese Nahrungszusätze müssen genau so eingenommen werden, wie Ihr Arzt Sie angewiesen hat. Falls Sie die Einnahme der Nahrungszusätze mehrmals vergessen haben oder wenn Sie sich schwach oder schlafbrig fühlen, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Zur Bestimmung der korrekten Dosierung von PROCYSBI sind regelmäßige Blutuntersuchungen erforderlich, um die in den weißen Blutkörperchen (Leukozyten) enthaltene Menge an Cystin und/oder die Konzentration von Mercaptamin im Blut zu bestimmen. Sie oder Ihr Arzt werden diese Blutuntersuchungen veranlassen. Die Untersuchungen müssen 12,5 Stunden nach der vorabendlichen Einnahme erfolgen, somit 30 Minuten nach der folgenden morgendlichen Einnahme. Darüber hinaus müssen regelmäßige Blut- und Urinanalysen stattfinden, um die Konzentration der wichtigen Elektrolyte im Körper zu bestimmen und Ihnen oder Ihrem Arzt zu ermöglichen, die Dosierung der Nahrungszusätze genau anzupassen.

Wenn Sie eine größere Menge von PROCYSBI eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr PROCYSBI eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder die Notaufnahme eines Krankenhauses. Das Arzneimittel kann Sie schlafbrig machen.

Wenn Sie die Einnahme von PROCYSBI vergessen haben

Falls Sie die Einnahme des Arzneimittels einmal vergessen haben, sollte sie so bald wie möglich nachgeholt werden. Wäre jedoch die folgende Einnahme innerhalb der nächsten 4 Stunden fällig, überspringen Sie die vergessene Einnahme und halten Sie sich wieder an das verschriebene Dosierungsschema.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, verständigen Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal – es kann sein, dass Sie dringend medizinische Hilfe benötigen:

- Schwere allergische Reaktion (gelegentlich beobachtet): Begeben Sie sich unverzüglich in medizinische Notfallbehandlung, wenn Sie eines dieser Anzeichen für eine allergische Reaktion bei sich bemerken: Nesselausschlag; Atembeschwerden; Schwellung im Gesicht, an den Lippen, der Zunge oder im Hals.

Falls eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt, wenden Sie sich bitte sofort an Ihren Arzt. Da einige der aufgeführten Nebenwirkungen schwerwiegend sind, fragen Sie Ihren Arzt nach deren Warnanzeichen.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Hautausschlag: Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie einen Hautausschlag bekommen. Unter Umständen muss PROCYSBI vorübergehend abgesetzt werden, bis der

Ausschlag vorüber ist. Wenn es sich um einen starken Ausschlag handelt, setzt Ihr Arzt möglicherweise die Mercaptaminbehandlung ab.

- Bei Bluttests festgestellte Leberfunktionsstörungen. Ihr Arzt wird Sie diesbezüglich überwachen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Hautläsionen, Knochenläsionen und Gelenkprobleme: Behandlung mit hohen Dosen von Mercaptamin kann zu Hautläsionen führen. Dabei handelt es sich u. a. um Hautstreifen (ähnlich wie Dehnungsstreifen), Knochenverletzungen (wie z. B. Brüche), Knochenverformungen und Gelenkprobleme. Untersuchen Sie Ihre Haut, solange Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Teilen Sie alle Veränderungen Ihrem Arzt mit. Ihr Arzt wird Sie auf diese Störungen hin überwachen.
- Niedrige Leukozytenzahl. Ihr Arzt wird Sie diesbezüglich überwachen.
- Symptome des Zentralnervensystems: Bei einigen Patienten, die Mercaptamin eingenommen haben, sind Anfälle, Depression und sehr starke Müdigkeit aufgetreten. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie diese Symptome bei sich feststellen.
- Magen-Darm-Probleme: Bei Patienten, die mit Mercaptamin behandelt wurden, ist es zu Geschwüren und Blutungen gekommen. Verständigen Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Magenschmerzen auftreten oder wenn Sie Blut erbrechen.
- Berichten zufolge ist es unter Anwendung von Mercaptamin zu benigner intrakranieller Hypertonie, auch als Pseudotumor cerebri bezeichnet, gekommen. Dies ist eine Störung, bei der in der Flüssigkeit, die das Gehirn umgibt, ein hoher Druck herrscht. Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn sich eines der folgenden Symptome entwickelt, während Sie PROCYSBI einnehmen: Tinnitus (Summen oder Rauschen im Ohr), Schwindel, Doppelsehen, verschwommenes Sehen, Sehverlust, Schmerzen hinter den Augen oder beim Bewegen der Augen. Ihr Arzt untersucht regelmäßig Ihre Augen, um diese Störung frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Dadurch verringert sich die Gefahr eines Sehverlusts.

Weitere Nebenwirkungen, die unter PROCYSBI auftreten können, sind nachstehend mit ihrer erwarteten Häufigkeit aufgeführt:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Übelkeit
- Erbrechen
- Appetitlosigkeit
- Durchfall
- Fieber
- Schlafbedürfnis

Häufige Nebenwirkungen:

- Kopfschmerzen
- Enzephalopathie
- Bauchschmerzen
- Verdauungsprobleme
- unangenehmer Mund- und Körpergeruch
- Sodbrennen
- Müdigkeit

Gelegentliche Nebenwirkungen:

- Beinschmerzen
- Skoliose (Verkrümmung der Wirbelsäule)
- Knochenbrüchigkeit
- Verfärbung der Haare
- Anfälle
- Nervosität
- Halluzinationen

- Auswirkungen auf die Nieren, die sich durch Schwellung der Gliedmaße und Gewichtszunahme äußern

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist PROCYSBI aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen, wenn die Folienversiegelung mehr als 30 Tage lang geöffnet war. Entsorgen Sie die geöffnete Flasche und verwenden Sie eine neue Flasche.

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.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was PROCYSBI enthält

- Der Wirkstoff ist: Mercaptamin (als Mercaptamin[(R,R)-tartrat]).
PROCYSBI 25 mg magensaftresistente Hartkapseln
Eine magensaftresistente Hartkapsel enthält 25 mg Mercaptamin.

PROCYSBI 75 mg magensaftresistente Hartkapseln
Eine magensaftresistente Hartkapsel enthält 75 mg Mercaptamin.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - In den Kapseln: mikrokristalline Cellulose, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Hypromellose, Talkum, Triethylcitrat, Natriumdodecylsulfat (siehe Abschnitt „PROCYSBI enthält Natrium“).
 - In der Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E171), Indigocarmin (E132).
 - In der Drucktinte: Schellack, Povidon (K-17), Titandioxid (E171).

Wie PROCYSBI aussieht und Inhalt der Packung

- PROCYSBI 25 mg ist eine blaue magensaftresistente Hartkapsel (Größe: 15,9 x 5,8 mm). Auf das hellblaue Oberteil ist mit weißer Tinte „PRO“ und auf das hellblaue Unterteil ist mit weißer Tinte „25 mg“ aufgedruckt. Eine weiße Kunststoffflasche enthält 60 Kapseln. Der Verschluss ist kindergesichert und folienversiegelt. Jede Flasche enthält zwei Kunststoffbehältnisse als zusätzlichen Schutz gegen Feuchtigkeit und Luft.
- PROCYSBI 75 mg ist eine blaue magensaftresistente Hartkapsel (Größe: 21,7 x 7,6 mm). Auf das dunkelblaue Oberteil ist mit weißer Tinte „PRO“ und auf das hellblaue Unterteil ist mit weißer Tinte „75 mg“ aufgedruckt. Eine weiße Kunststoffflasche enthält 250 Kapseln. Der

Verschluss ist kindergesichert und folienversiegelt. 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.

Pharmazeutischer Unternehmer

Chiesi Farmaceutici S.p.A

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

Hersteller

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България

ExCEEEd Orphan Distribution d.o.o.

Тел.: +359 87 663 1858

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE

Τηλ: + 30 210 6179763

España

Chiesi España, S.A.U.

Tel: + 34 93 494 8000

France

Chiesi S.A.S.

Tél: + 33 1 47688899

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Magyarország

ExCEEEd Orphan Distribution d.o.o.

Tel.: +36 70 612 7768

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 88 501 64 00

Norge

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Polska

ExCEEEd Orphan Distribution d.o.o.

Tel.: +48 799 090 131

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Ísland
Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia
Chiesi Italia S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Kύπρος
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Τηλ: + 39 0521 2791

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

România
Chiesi Romania S.R.L.
Tel: + 40 212023642

Slovenija
Chiesi Slovenija d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika
Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland
Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

PROCYSBI 75 mg magensaftresistentes Granulat PROCYSBI 300 mg magensaftresistentes Granulat

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist PROCYSBI und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PROCYSBI beachten?
3. Wie ist PROCYSBI einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist PROCYSBI aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist PROCYSBI und wofür wird es angewendet?

PROCYSBI enthält den Wirkstoff Mercaptamin (auch als Cysteamin bezeichnet) und wird zur Behandlung der nephropathischen Cystinose bei Kindern und Erwachsenen angewendet. Cystinose ist eine Stoffwechselkrankheit, die die Körperfunktionen beeinträchtigt. Sie ist gekennzeichnet durch eine abnormale Anhäufung der Aminosäure Cystin in verschiedenen Organen, wie z. B. Nieren, Augen, Muskeln, Bauchspeicheldrüse und Gehirn. Das angehäufte Cystin führt zu einer Schädigung der Nieren, sodass es zu einer verstärkten Ausscheidung von Glukose, Eiweiß und Elektrolyten kommt. Je nach Lebensalter sind unterschiedliche Organe betroffen.

PROCYSBI ist ein Arzneimittel, welches mit Cystin reagiert und dessen Gehalt in den Zellen vermindert. Die Mercaptamintherapie muss unmittelbar nach Bestätigung der Diagnose einer nephropathischen Cystinose beginnen, damit eine höchstmögliche therapeutische Wirksamkeit erreicht wird.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PROCYSBI beachten?

PROCYSBI darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Mercaptamin (auch bekannt als Cysteamin) oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Penicillamin sind (nicht „Penicillin“, sondern ein Arzneimittel zur Behandlung von Morbus Wilson).
- wenn Sie stillen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie PROCYSBI einnehmen.

- Da Mercaptamin zum Einnehmen die Einlagerung von Cystinkristallen im Auge nicht verhindert, sollten Sie Mercaptamin-Augentropfen weiterhin anwenden wie von Ihrem Arzt verschrieben.
- Bei Patienten, die mit hohen Dosen von Mercaptamin behandelt werden, können schwere Hautschäden auftreten. Ihr Arzt führt eine Routineüberwachung Ihrer Haut und Ihrer Knochen durch. Nötigenfalls wird er die Mercaptamindosis verringern oder die Behandlung unterbrechen (siehe Abschnitt 4).
- Bei Patienten, die mit Mercaptamin behandelt werden, kann es zu Geschwüren und Blutungen in Magen und Darm kommen (siehe Abschnitt 4).
- Mercaptamin kann darüber hinaus auch andere gastrointestinale Symptome wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Anorexie und Bauchschmerzen verursachen. Wenn diese auftreten, kann Ihr Arzt Ihre Behandlung unterbrechen oder die Dosis Ihres Arzneimittels verringern.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie ungewöhnliche Magensymptome oder Änderungen der Magensymptome bemerken.
- Unter Mercaptamin können auch Symptome wie Krampfanfälle, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Depressionen und Erkrankungen des Gehirns (Enzephalopathie) auftreten. Wenn Sie solche Symptome bemerken, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, damit er die Dosis Ihres Arzneimittels anpassen kann.
- Auch zu Leberfunktionsstörungen oder einer Verringerung der Anzahl weißer Blutkörperchen (Leukopenie) kann es während einer Mercaptaminbehandlung kommen. Ihr Arzt führt eine routinemäßige Überwachung Ihres Blutbildes und Ihrer Leberfunktion durch.
- Ihr Arzt überwacht Sie auf benigne intrakranielle Hypertonie (auch als Pseudotumor cerebri [PTC] bezeichnet) und/oder Schwellungen des optischen Nervs (Stauungspapille), die während einer Mercaptaminbehandlung auftreten können. Um diese Störung zu erkennen, werden Ihre Augen regelmäßig untersucht, da eine frühe Behandlung einen Sehverlust verhindern kann.

Einnahme von PROCYSBI zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Wenn Ihr Arzt Ihnen Bicarbonat verschreibt, nehmen Sie dieses nicht zur gleichen Zeit wie PROCYSBI ein; nehmen Sie das Bicarbonat mindestens eine Stunde vor oder nach der Einnahme des Arzneimittels ein.

Einnahme von PROCYSBI zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Versuchen Sie, mindestens 1 Stunde vor und 1 Stunde nach der Einnahme von PROCYSBI auf den Verzehr von fett- oder proteinreichen Mahlzeiten zu verzichten, sowie auf Lebensmittel oder Flüssigkeiten, die den Säuregehalt in Ihrem Magen senken könnten, wie z. B. Milch oder Joghurt. Wenn dies nicht möglich ist, können Sie innerhalb der Stunde vor und nach der Einnahme von PROCYSBI eine kleine Menge Nahrung (ungefähr 100 Gramm) zu sich nehmen (vorzugsweise Kohlenhydrate, z. B. Brot, Pasta oder Obst).

Siehe auch Abschnitt 3, „Wie ist PROCYSBI einzunehmen? – Art der Anwendung“).

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind, insbesondere nicht im ersten Trimester. Vor Beginn der Behandlung müssen Sie einen Schwangerschaftstest durchführen lassen, der ein negatives Ergebnis haben muss, und während der Behandlung müssen Sie eine angemessene Verhütungsmethode anwenden. Wenn Sie eine Frau sind und eine Schwangerschaft planen oder schwanger werden, fragen Sie unverzüglich Ihren Arzt um Rat wegen Beendigung der Behandlung mit diesem Arzneimittel, da die fortgesetzte Behandlung dem ungeborenen Kind schaden kann.

Wenn Sie stillen, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen (siehe Abschnitt 2 unter „PROCYSBI darf nicht eingenommen werden“).

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann etwas Schläfrigkeit hervorrufen. Zu Beginn der Behandlung sollten Sie so lange nicht Auto fahren, keine Maschinen bedienen oder keinen anderen gefährlichen Tätigkeiten nachgehen, bis Sie wissen, wie dieses Arzneimittel auf Sie wirkt.

PROCYSBI enthält Natrium

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

3. Wie ist PROCYSBI einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis für Sie oder Ihr Kind richtet sich nach Ihrem Körpergewicht und Alter bzw. nach dem Körpergewicht und dem Alter Ihres Kindes. Die angestrebte Erhaltungsdosis beträgt 1,3 g/m²/Tag.

Einnahmeschema

Nehmen Sie dieses Arzneimittel zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden ein. Um den größten Nutzen aus der Behandlung zu ziehen, sollten Sie versuchen, innerhalb von 1 Stunde vor und 1 Stunde nach der Einnahme von PROCYSBI auf den Verzehr von Mahlzeiten und Milchprodukten zu verzichten. Wenn dies nicht möglich ist, können Sie innerhalb der Stunde vor und nach der Einnahme von PROCYSBI eine kleine Menge Nahrung (ungefähr 100 Gramm) zu sich nehmen (vorzugsweise Kohlenhydrate, z. B. Brot, Pasta oder Obst).

Es ist wichtig, dass Sie PROCYSBI stets auf die gleiche Weise einnehmen.

Erhöhen oder vermindern Sie die Dosis nicht ohne die Zustimmung Ihres Arztes.

In jedem Fall soll die Gesamtdosis in der Regel 1,95 g/m²/Tag nicht überschreiten.

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit PROCYSBI sollte lebenslang fortgesetzt werden, wie von Ihrem Arzt verschrieben.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel wird ausschließlich über den Mund eingenommen.

Jeder Beutel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Damit dieses Arzneimittel richtig wirken kann, müssen Sie Folgendes beachten:

Öffnen Sie den Beutel und streuen Sie das gesamte Granulat auf Nahrungsmittel (wie Apfelmus oder Fruchtmarmelade) und essen oder verabreichen Sie es über eine Magensonde oder mischen Sie es in ein saures Getränk (wie Orangensaft oder einem anderen sauren Saft) oder Wasser und trinken Sie es. Sie dürfen das Granulat nicht zermahlen oder kauen.

Streuen auf Nahrungsmittel

Öffnen Sie den Beutel und streuen Sie das gesamte Granulat auf ca. 100 Gramm Nahrung wie Apfelmus oder Fruchtmarmelade. Rühren Sie das Granulat vorsichtig in die weiche Nahrung ein, sodass sich das Granulat mit dem Nahrungsmittel mischt. Essen Sie die gesamte Mischung auf. Trinken Sie anschließend 250 ml einer sauren Flüssigkeit (z. B. Orangensaft oder ein sonstiger saurer Fruchtsaft) oder Wasser, um das Schlucken der Mischung zu erleichtern. Wenn Sie die Mischung nicht sofort essen, können Sie sie nach der Zubereitung bis zum Zeitpunkt der Einnahme im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C) und innerhalb von 2 Stunden nach

der Zubereitung essen. Reste der Mischung dürfen nicht länger als 2 Stunden aufbewahrt werden.

Verabreichung über eine Magensonde

Öffnen Sie den Beutel und streuen Sie das Granulat auf ca. 100 Gramm Apfelmus oder Fruchtmarmelade. Rühren Sie das Granulat vorsichtig in die weiche Nahrung ein, sodass sich das Granulat mit dem weichen Nahrungsmittel mischt. Verabreichen Sie die Mischung mithilfe einer Katheterspitzenpritze über eine Magensonde, eine nasogastrale Sonde oder eine Gastrostomie-/Jejunostomiesonde. 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 Katheterspitzenpritze empfohlen. Platzieren Sie die Öffnung der Spritze mit der PROCYSBI-Lebensmittel-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 Verstopfungen 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 PROCYSBI-Lebensmittel-Mischung an der G-Sonde haften bleibt.

Wenn Sie die Mischung nicht sofort einnehmen, können Sie sie nach der Zubereitung bis zum Zeitpunkt der Verabreichung im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C) und innerhalb von 2 Stunden nach der Zubereitung einnehmen. Reste der Mischung dürfen nicht länger als 2 Stunden aufbewahrt werden.

Wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes, um ausführliche Anweisungen zur ordnungsgemäßen Verabreichung des Arzneimittels über eine Magensonde zu erhalten und wenn Sie Probleme mit einer Verstopfung der Sonde haben.

Streuen auf Orangensaft, einen sonstigen sauren Fruchtsaft oder Wasser

Öffnen Sie den Beutel und streuen Sie das Granulat auf ca. 100 bis 150 ml sauren Fruchtsaft (z. B. Orangensaft oder ein sonstiger saurer Fruchtsaft) oder Wasser. Mischen Sie die PROCYSBI-Getränk-Mischung 5 Minuten lang vorsichtig entweder durch Mischen in einer Tasse oder durch Schütteln in einer Tasse mit Deckel (z. B. in einer Schnabeltasse) und trinken Sie die Mischung.

Wenn Sie die Mischung nicht sofort trinken, können Sie sie nach der Zubereitung bis zum Zeitpunkt der Einnahme im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C) und innerhalb von 30 Minuten nach der Zubereitung trinken. Reste der Mischung dürfen nicht länger als 30 Minuten aufbewahrt werden.

Einnahme als Getränkemischung in einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen

Ziehen Sie die Getränkemischung in eine Dosierspritze auf und verabreichen Sie sie direkt in den Mund.

Wenn Sie die Mischung nicht sofort einnehmen, können Sie sie nach der Zubereitung bis zum Zeitpunkt der Einnahme im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C) und innerhalb von 30 Minuten nach der Zubereitung einnehmen. Reste der Mischung dürfen nicht länger als 30 Minuten aufbewahrt werden.

Neben Mercaptamin wird Ihnen Ihr Arzt unter Umständen einen oder mehrere Zusätze zur Nahrung empfehlen oder verschreiben, um wichtige Elektrolyte, die über die Nieren verloren gehen, zu ersetzen. Diese Nahrungszusätze müssen genau so eingenommen werden, wie Ihr Arzt Sie angewiesen hat. Falls Sie die Einnahme der Nahrungszusätze mehrmals vergessen haben oder wenn Sie sich schwach oder schlafbrig fühlen, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Zur Bestimmung der korrekten Dosierung von PROCYSBI sind regelmäßige Blutuntersuchungen erforderlich, um die in den weißen Blutkörperchen (Leukozyten) enthaltene Menge an Cystin und/oder die Konzentration von Mercaptamin im Blut zu bestimmen. Sie oder Ihr Arzt werden diese Blutuntersuchungen veranlassen. Die Untersuchungen müssen 12,5 Stunden nach der vorabendlichen Einnahme erfolgen, somit 30 Minuten nach der folgenden morgendlichen Einnahme. Darüber hinaus müssen regelmäßige Blut- und Urinanalysen stattfinden, um die Konzentration der wichtigen Elektrolyte im Körper zu bestimmen und Ihnen oder Ihrem Arzt zu ermöglichen, die Dosierung der Nahrungszusätze genau anzupassen.

Wenn Sie eine größere Menge von PROCYSBI eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr PROCYSBI eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder die Notaufnahme eines Krankenhauses. Das Arzneimittel kann Sie schlaflos machen.

Wenn Sie die Einnahme von PROCYSBI vergessen haben

Falls Sie die Einnahme des Arzneimittels einmal vergessen haben, sollte sie so bald wie möglich nachgeholt werden. Wäre jedoch die folgende Einnahme innerhalb der nächsten 4 Stunden fällig, überspringen Sie die vergessene Einnahme und halten Sie sich wieder an das verschriebene Dosierungsschema.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, verständigen Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal – es kann sein, dass Sie dringend medizinische Hilfe benötigen:

- Schwere allergische Reaktion (gelegentlich beobachtet): Begeben Sie sich unverzüglich in medizinische Notfallbehandlung, wenn Sie eines dieser Anzeichen für eine allergische Reaktion bei sich bemerken: Nesselaußenschlag; Atembeschwerden; Schwellung im Gesicht, an den Lippen, der Zunge oder im Hals.

Falls eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt, wenden Sie sich bitte sofort an Ihren Arzt. Da einige der aufgeführten Nebenwirkungen schwerwiegend sind, fragen Sie Ihren Arzt nach deren Warnanzeichen.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Hautausschlag: Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie einen Hautausschlag bekommen. Unter Umständen muss PROCYSBI vorübergehend abgesetzt werden, bis der Ausschlag vorüber ist. Wenn es sich um einen starken Ausschlag handelt, setzt Ihr Arzt möglicherweise die Mercaptaminbehandlung ab.
- Bei Bluttests festgestellte Leberfunktionsstörungen. Ihr Arzt wird Sie diesbezüglich überwachen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Hautläsionen, Knochenläsionen und Gelenkprobleme: Behandlung mit hohen Dosen von Mercaptamin kann zu Hautläsionen führen. Dabei handelt es sich u. a. um Hautstreifen (ähnlich wie Dehnungsstreifen), Knochenverletzungen (wie z. B. Brüche), Knochenverformungen und Gelenkprobleme. Untersuchen Sie Ihre Haut, solange Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Teilen Sie alle Veränderungen Ihrem Arzt mit. Ihr Arzt wird Sie auf diese Störungen hin überwachen.
- Niedrige Leukozytenzahl. Ihr Arzt wird Sie diesbezüglich überwachen.

- Symptome des Zentralnervensystems: Bei einigen Patienten, die Mercaptamin eingenommen haben, sind Anfälle, Depression und sehr starke Müdigkeit aufgetreten. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie diese Symptome bei sich feststellen.
- Magen-Darm-Probleme: Bei Patienten, die mit Mercaptamin behandelt wurden, ist es zu Geschwüren und Blutungen gekommen. Verständigen Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Magenschmerzen auftreten oder wenn Sie Blut erbrechen.
- Berichten zufolge ist es unter Anwendung von Mercaptamin zu benigner intrakranieller Hypertonie, auch als Pseudotumor cerebri bezeichnet, gekommen. Dies ist eine Störung, bei der in der Flüssigkeit, die das Gehirn umgibt, ein hoher Druck herrscht. Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn sich eines der folgenden Symptome entwickelt, während Sie PROCYSBI einnehmen: Tinnitus (Summen oder Rauschen im Ohr), Schwindel, Doppelzehen, verschwommenes Sehen, Sehverlust, Schmerzen hinter den Augen oder beim Bewegen der Augen. Ihr Arzt untersucht regelmäßig Ihre Augen, um diese Störung frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Dadurch verringert sich die Gefahr eines Sehverlusts.

Weitere Nebenwirkungen, die unter PROCYSBI auftreten können, sind nachstehend mit ihrer erwarteten Häufigkeit aufgeführt:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Übelkeit
- Erbrechen
- Appetitlosigkeit
- Durchfall
- Fieber
- Schlafbedürfnis

Häufige Nebenwirkungen:

- Kopfschmerzen
- Enzephalopathie
- Bauchschmerzen
- Verdauungsprobleme
- unangenehmer Mund- und Körpergeruch
- Sodbrennen
- Müdigkeit

Gelegentliche Nebenwirkungen:

- Beinschmerzen
- Skoliose (Verkrümmung der Wirbelsäule)
- Knochenbrüchigkeit
- Verfärbung der Haare
- Anfälle
- Nervosität
- Halluzinationen
- Auswirkungen auf die Nieren, die sich durch Schwellung der Gliedmaße und Gewichtszunahme äußern

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist PROCYSBI aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Beutel nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Beutel im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Ungeöffnete Beutel können über einen einmaligen Zeitraum von bis zu 4 Monaten außerhalb des Kühlschranks bei Temperaturen unter 25 °C gelagert werden. Danach muss das Arzneimittel entsorgt werden.

Jeder Beutel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was PROCYSBI enthält

- Der Wirkstoff ist: Mercaptamin (als Mercaptamin[(R,R)-tartrat]).
PROCYSBI 75 mg magensaftresistente Granulat
Ein Beutel mit magensaftresistentem Granulat enthält 75 mg Mercaptamin.

PSOCYSBI 300 mg magensaftresistente Granulat
Ein Beutel mit magensaftresistentem Granulat enthält 300 mg Mercaptamin
- Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Hypromellose, Talkum, Triethylcitrat, Natriumdodecylsulfat (siehe Abschnitt “PROCYSBI enthält Natrium”).

Wie PROCYSBI aussieht und Inhalt der Packung

- PROCYSBI 75 mg ist ein weißes bis gebrochen weißes magensaftresistente Granulat in Beuteln. Jede Packung enthält 120 Beutel.
- PROCYSBI 300 mg ist ein weißes bis gebrochen weißes magensaftresistente Granulat in Beuteln. Jede Packung enthält 120 Beutel.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България

ExCEEd Orphan Distribution d.o.o.

Тел.: +359 87 663 1858

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE

Τηλ: + 30 210 6179763

España

Chiesi España, S.A.U.

Tel: + 34 93 494 8000

France

Chiesi S.A.S.

Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Ireland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Ísland

Chiesi Pharma AB

Sími: +46 8 753 35 20

Italia

Chiesi Italia S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Magyarország

ExCEEd Orphan Distribution d.o.o.

Tel.: +36 70 612 7768

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 88 501 64 00

Norge

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Polska

ExCEEd Orphan Distribution d.o.o.

Tel.: +48 799 090 131

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

România

Chiesi Romania S.R.L.

Tel: + 40 212023642

Slovenija

Chiesi Slovenija d.o.o.

Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB

Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Κύπρος
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Τηλ: + 39 0521 2791

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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