

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PROCYSBI 25 mg harde maagsapresistente capsules
PROCYSBI 75 mg harde maagsapresistente capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

PROCYSBI 25 mg harde capsule

Elke harde capsule bevat 25 mg cysteamine (als mercaptaminebitartraat).

PROCYSBI 75 mg harde capsule

Elke harde capsule bevat 75 mg cysteamine (als mercaptaminebitartraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde maagsapresistente capsule.

PROCYSBI 25 mg harde capsule

Lichtblauwe harde capsules, grootte 3, waarop met witte inkt “25 mg” is gedrukt, en een lichtblauwe dop waarop met witte inkt het logo van “PRO” is gedrukt.

PROCYSBI 75 mg harde capsule

Lichtblauwe harde capsules, grootte 0, waarop met witte inkt “75 mg” is gedrukt, en een donkerblauwe dop waarop met witte inkt het logo van “PRO” is gedrukt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

PROCYSBI is geïndiceerd voor de behandeling van bewezen nefropathische cystinose. Cysteamine vermindert de opstapeling van cystine in sommige cellen (bijv. leukocyten, spier- en levercellen) bij patiënten met nefropathische cystinose en vertraagt, wanneer vroegtijdig met de behandeling wordt begonnen, de ontwikkeling van nierinsufficiëntie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met PROCYSBI moet worden begonnen onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van cystinose.

Om een maximale werking te bereiken, moet de behandeling met cysteamine onmiddellijk worden begonnen na de bevestiging van de diagnose (d.w.z. verhoogde leukocytaire cystinespiegel).

Dosering

De leukocytaire cystineconcentratie kan bijvoorbeeld worden gemeten met een aantal verschillende technieken, zoals telling van specifieke subsets van leukocyten (bijv. een granulocytentest) of de gemengde leukocytentest, waarbij elke test verschillende doelwaarden heeft. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg dienen de testspecifieke therapeutische doelen die door de individuele testlaboratoria zijn verstrekt, te raadplegen wanneer zij beslissingen nemen over de diagnose en de dosering van PROCYSBI voor patiënten met cystinose. Het doel van de behandeling is bijvoorbeeld de leukocytaire cystinespiegel dertig minuten na inname van een dosis lager te houden dan 1 nmol hemicystine/mg eiwit (wanneer dit wordt gemeten met de gemengde leukocytentest). Voor patiënten die een stabiele dosis PROCYSBI gebruiken en die geen gemakkelijke toegang hebben tot goede

voorzieningen om hun leukocytaire cystine te meten, moet het doel van de behandeling zijn de plasmacysteamineconcentratie dertig minuten na inname van een dosis hoger te houden dan 0,1 mg/l. Tijdstip van meting: PROCYSBI moet om de 12 uur worden toegediend. De leukocytaire cystine- en/of plasmacysteaminespiegels moeten 12,5 uur na inname van de avonddosis van de dag ervoor en dus dertig minuten na inname van de volgende ochtenddosis worden bepaald.

Overstap van patiënten die harde capsules cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte gebruiken

Patiënten met cystinose die cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte gebruiken, kunnen overstappen op een totale dagelijkse dosis PROCYSBI die gelijk is aan hun eerdere totale dagelijkse dosis cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte. De totale dagelijkse dosis moet door twee worden gedeeld en om de 12 uur worden toegediend. De maximaal aanbevolen dosis cysteamine is 1,95 g/m²/dag. Het gebruik van hogere doses dan 1,95 g/m²/dag wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten die overstappen van cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte op PROCYSBI, moet binnen twee weken hun leukocytaire cystinespiegel worden gemeten, en deze moet daarna elke drie maanden opnieuw worden gemeten om de bovengenoemde optimale dosis vast te stellen.

Nieuw gediagnosticeerde volwassen patiënten

Bij nieuw gediagnosticeerde volwassen patiënten dient te worden begonnen met 1/6 tot 1/4 van de beoogde onderhoudsdosis PROCYSBI. De beoogde onderhoudsdosis is 1,3 g/m²/dag, verdeeld over twee doses die om de twaalf uur worden toegediend. Indien het geneesmiddel goed wordt verdragen en de leukocytaire cystinespiegel boven 1 nmol hemicystine/mg eiwit blijft (wanneer dit wordt gemeten met de gemengde leukocytentest), moet de dosis worden opgevoerd. De maximaal aanbevolen dosis cysteamine is 1,95 g/m²/dag. Het gebruik van hogere doses dan 1,95 g/m²/dag wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

De doelwaarden die in de SPC worden verstrekt, zijn waarden verkregen bij gebruik van de gemengde leukocytentest. Het is belangrijk om te weten dat therapeutische doelen voor cystinedepletie testspecifiek zijn en dat voor verschillende testen specifieke behandelingsdoelen gelden. Daarom moeten beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg de testspecifieke therapeutische doelen die door de individuele testlaboratoria zijn verstrekt, raadplegen.

Nieuw gediagnosticeerde pediatrische patiënten

De beoogde onderhoudsdosis van 1,3 g/m²/dag kan worden benaderd volgens onderstaande tabel, die rekening houdt met zowel oppervlakte als gewicht.

Gewicht in kilo's	Aanbevolen dosis in mg Om de 12 uur*
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	1000

* Er kan een hogere dosis nodig zijn om de beoogde leukocytaire cystineconcentratie te bereiken.

Het gebruik van hogere doses dan 1,95 g/m²/dag wordt niet aanbevolen.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met een slechte tolerantie

Patiënten met een slechte tolerantie hebben toch nog aanzienlijk voordeel als de cystineniveaus in witte bloedcellen lager zijn dan 2 nmol hemicystine/mg eiwit (wanneer dit wordt gemeten met de gemengde leukocytentest). De cysteaminedosis kan worden verhoogd tot maximaal 1,95 g/m²/dag om

dit niveau te bereiken. De dosis van 1,95 g/m²/dag cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte is in verband gebracht met een verhoogd terugtrekkingspercentage uit de behandeling als gevolg van intolerantie en een verhoogde incidentie van bijwerkingen. Als cysteamine in eerste instantie slecht wordt getolereerd door maag-darmklachten of voorbijgaande huiduitslag, moet de behandeling tijdelijk worden gestaakt, daarna opnieuw worden gestart bij een lagere dosis en geleidelijk worden opgevoerd tot de passende dosis (zie rubriek 4.4).

Dialysepatiënten of patiënten die een transplantatie hebben ondergaan

De ervaring toont aan dat sommige vormen van cysteamine soms minder goed getolereerd worden door dialysepatiënten (d.w.z. dat het leidt tot meer bijwerkingen). Er wordt voor deze patiënten een nauwkeuriger controle van de leukocytaire cystineconcentraties aangeraden.

Patiënten met nierfunctiestoornis

Een aanpassing van de dosis is normaal niet nodig, maar de leukocytaire cystineconcentraties moeten worden gecontroleerd.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Een aanpassing van de dosis is normaal niet nodig, maar de leukocytaire cystineconcentraties moeten worden gecontroleerd.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel kan worden toegediend door de intacte capsules door te slikken alsook door de inhoud van de capsule (korrels met maagsapresistente coating) over voedsel te strooien of toediening via een maagsonde.

Stamp de capsules of de inhoud van de capsules niet fijn en kauw er niet op.

Gemiste doses

Indien een dosis is gemist, moet deze zo snel mogelijk worden ingenomen. Als dit echter binnen vier uur voor de volgende dosis is, sla de gemiste dosis dan over en neem het gewone doseringsschema weer op. Verdubbel de dosis niet.

Toediening samen met voedsel

Cysteaminebitartraat kan worden toegediend met een zuur vruchtensap of water.

Cysteaminebitartraat mag niet worden toegediend met vetrijk of eiwitrijk voedsel of met bevroren voedsel zoals ijs. Patiënten moeten consequent proberen om maaltijden en zuivelproducten gedurende ten minste één uur vóór en één uur na inname van een dosis PROCYSBI te vermijden. Als het niet mogelijk is om in deze uren te vasten, mag in het uur voorafgaand aan of volgend op de toediening van PROCYSBI slechts een kleine hoeveelheid (~100 gram) voedsel (bij voorkeur koolhydraten) worden gegeten. Het is belangrijk om PROCYSBI op een consequente en reproduceerbare manier in de tijd te doseren ten aanzien van voedselinname (zie rubriek 5.2).

In pediatrische patiënten die risico op verslikken lopen, in de leeftijd van ongeveer zes jaar en jonger, dienen de harde capsules te worden geopend en de inhoud ervan over voedsel of in een vloeistof te worden gestrooid zoals hieronder beschreven.

Verstrooien over voedsel

De capsules voor de ochtend- of avonddosis dienen te worden geopend en de inhoud ervan dient over ongeveer 100 gram appelmoes of bessengelei te worden gestrooid. Roer de inhoud voorzichtig door het zachte voedsel, zodat een mengsel van cysteaminekorrels en voedsel ontstaat. Het mengsel dient helemaal te worden opgegeten. Daarna mag 250 ml van een aanvaardbare zure vloeistof – vruchtensap (bijv. sinaasappelsap of een ander zuur vruchtensap) of water – worden gedronken. Het mengsel moet binnen twee uur na bereiding worden opgegeten en moet van het moment van bereiding tot het moment van toediening gekoeld worden bewaard.

Toediening via sondes

De capsules voor de ochtend- of avonddosis dienen te worden geopend en de inhoud ervan dient over ongeveer 100 gram appelmoes of bessengelei te worden gestrooid. Roer de inhoud voorzichtig door

het zachte voedsel, zodat een mengsel van cysteaminekorrels en het zachte voedsel ontstaat. Het mengsel moet vervolgens worden toegediend via de gastrostomiesonde, nasogastrische sonde of jejunostomiesonde. Het mengsel moet binnen twee uur na bereiding worden toegediend en mag van het moment van bereiding tot het moment van toediening gekoeld worden bewaard.

Strooien in sinaasappelsap of een zuur vruchtensap of water

De capsules voor de ochtend- of avonddosis dienen te worden geopend en de inhoud ervan dient in 100 tot 150 ml zuur vruchtensap of water te worden gestrooid. De opties voor toediening van de dosis zijn als volgt:

- optie 1 – spuit: meng voorzichtig gedurende vijf minuten en zuig daarna het mengsel van cysteaminekorrels en zuur vruchtensap of water op in een doseerspuit;
- optie 2 – kopje: meng voorzichtig gedurende vijf minuten in een kopje of schud voorzichtig gedurende vijf minuten in een afgedekt kopje (bijv. een beker met drinktuit). Drink het mengsel van cysteaminekorrels en zuur vruchtensap of water op.

Het mengsel moet binnen dertig minuten na bereiding worden toegediend (gedronken) en moet van het moment van bereiding tot het moment van toediening gekoeld worden bewaard.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een vorm van cysteamine (mercaptamine) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor penicillamine.
- Borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van hogere doses dan 1,95 g/m²/dag wordt afgeraden (zie rubriek 4.2).

Er is niet aangetoond dat de orale toediening van cysteamine de afzetting van cystinekristallen in het oog voorkomt. Als in dit verband cysteamine-oogdruppels worden gegeven, moet het gebruik hiervan dan ook worden voortgezet.

Indien een zwangerschap werd vastgesteld of gepland is, dient de behandeling zorgvuldig heroverwogen te worden en dient de patiënt geïnformeerd te worden over het potentiële teratogene risico van cysteamine (zie rubriek 4.6).

Intacte PROCYSBI-capsules mogen niet worden gegeven aan kinderen jonger dan ongeveer zes jaar, vanwege het risico op verslikken (zie rubriek 4.2).

Huid

Er zijn meldingen van ernstige huidlaesies in patiënten die werden behandeld met hoge doses cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte of andere cysteaminezouten die reagerden op verlaging van de cysteaminedosis. Artsen dienen de huid en botten van patiënten die cysteamine ontvangen, regelmatig te controleren.

Wanneer huid- of botafwijkingen optreden, dient de dosis cysteamine te worden verlaagd of het gebruik ervan te worden stopgezet. De behandeling mag opnieuw worden gestart bij een lagere dosis en onder nauw toezicht, waarna de dosis geleidelijk mag worden getitreerd tot de passende therapeutische dosis (zie rubriek 4.2). Als ernstige huiduitslag zoals erythema multiforme bullosum of toxische epidermale necrolyse optreedt, mag cysteamine niet opnieuw worden toegediend (zie rubriek 4.8).

Maag-darmstelsel

Bij patiënten die cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte ontvingen, zijn maag- en darmzweren en -bloedingen gemeld. Artsen dienen alert te blijven op tekenen van ulceratie en bloeding en dienen

patiënten en/of voogden te informeren over de tekenen en symptomen van ernstige gastro-intestinale toxiciteit en over de stappen die moeten worden genomen als deze tekenen en symptomen zich voordoen.

Maag-darmstelselaandoeningen waaronder misselijkheid, braken, anorexia en buikpijn zijn in verband gebracht met cysteamine.

Stricturen van het ileocaecum en de dikke darm (fibroserende colonopathie) werden voor het eerst beschreven in patiënten met cystische fibrose die hoge doses pancreasenzymen kregen in de vorm van tabletten met een maagsapresistente coating van een copolymeer van methacrylzuur en ethylacrylaat (1:1), een van de hulpstoffen in PROCYSBI. Uit voorzorg dienen ongebruikelijke buikklachten of veranderingen in buikklachten medisch te worden beoordeeld om de mogelijkheid van fibroserende colonopathie uit te sluiten.

Centraal zenuwstelsel (CZS)

CZS-symptomen zoals aanvallen, lethargie, slaperigheid, depressie en encefalopathie zijn in verband gebracht met cysteamine. Als CZS-symptomen optreden, moet de patiënt zorgvuldig worden beoordeeld en moet de dosis, indien nodig, worden aangepast. Patiënten mogen geen riskante activiteiten ondernemen zolang de effecten van cysteamine op de geestelijke prestaties niet bekend zijn (zie rubriek 4.7).

Leukopenie en abnormale leverfunctie

Cysteamine is enkele keren in verband gebracht met reversibele leukopenie en abnormale leverfunctie. Het bloedbeeld en de leverfunctie moeten derhalve worden gecontroleerd.

Benigne intracranieële hypertensie

Er zijn gevallen van benigne intracranieële hypertensie (of pseudotumor cerebri (PTC)) en/of papiloedeem gerapporteerd die werden geassocieerd met behandeling met cysteaminebitartraat en werden opgelost met een aanvullende diuretische behandeling (ervaring met cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte na het in de handel brengen). Artsen dienen patiënten op te dragen de volgende symptomen te melden: hoofdpijn, tinnitus, duizeligheid, misselijkheid, diplopie, wazig zien, verlies van het gezichtsvermogen, pijn achter het oog of pijn bij het bewegen van het oog. Een periodiek oogonderzoek is nodig om deze aandoening in een vroeg stadium vast te stellen en er dient tijdig behandeling plaats te vinden wanneer de aandoening zich voordoet, teneinde verlies van het gezichtsvermogen te voorkomen.

Belangrijke informatie over enkele hulpstoffen van PROCYSBI

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er kan niet worden uitgesloten dat cysteamine een klinisch relevante CYP-enzymeninducerende werking heeft, P-gp en BCRP op intestinaal niveau remt en opnametransporters in de lever (OATP1B1, OATP1B3 en OCT1) remt.

Gelijktijdige toediening met elektrolyten- en mineraalsubstituties

Cysteamine kan worden toegediend in combinatie met elektrolyten- (behalve bicarbonaat) en mineraalsubstituties nodig voor de behandeling van het Fanconi-syndroom, evenals met vitamine D en schildklierhormonen. Bicarbonaat dient ten minste één uur voor of één uur na PROCYSBI te worden toegediend om potentiële eerdere afgifte van cysteamine te vermijden.

Indometacine en cysteamine zijn bij enkele patiënten gelijktijdig gebruikt. In geval van patiënten met niertransplantaten, zijn antiafstotingstherapieën gebruikt in combinatie met cysteamine.

Toediening van de protonpompremmer omeprazol in combinatie met PROCYSBI *in vivo* toonde geen effecten op de blootstelling aan cysteaminebitartraat.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van cysteamine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, waaronder teratogenese (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Het effect op de zwangerschap van een onbehandelde cystinose is eveneens onbekend. Cysteaminebitartraat mag daarom niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, in het bijzonder tijdens het eerste trimester, tenzij strikt noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Indien een zwangerschap werd vastgesteld of gepland is, dient de behandeling zorgvuldig heroverwogen te worden en dient de patiënt geïnformeerd te worden over het potentiële teratogene risico van cysteamine.

Borstvoeding

Uitscheiding van cysteamine in moedermelk is onbekend. Gezien de resultaten van dieronderzoek bij zogende vrouwtjes en pasgeboren jongen (zie rubriek 5.3), vormt borstvoeding echter een contra-indicatie bij vrouwen die PROCYSBI gebruiken (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

In dieronderzoek zijn effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). Er zijn meldingen van azoöspermie bij mannelijke patiënten met cystinose.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cysteamine heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Cysteamine kan sufheid veroorzaken. Als met de behandeling wordt begonnen, mogen de patiënten geen riskante activiteiten ondernemen zolang de effecten van het geneesmiddel op de desbetreffende patiënt niet bekend zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In het geval van cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte kan ongeveer 35% van de patiënten bijwerkingen vertonen. Deze bijwerkingen betreffen voornamelijk het maag-darmkanaal en het centrale zenuwstelsel. Als deze verschijnselen zich voordoen bij het begin van de cysteaminebehandeling, kan een tijdelijke onderbreking en het geleidelijk aan opnieuw invoeren van de behandeling de tolerantie op doeltreffende wijze verbeteren.

In klinische onderzoeken met gezonde vrijwilligers waren de meest frequente bijwerkingen zeer vaak voorkomende symptomen van maag-darmstelselaandoeningen (16%), en deze bijwerkingen deden zich vooral voor als op zichzelf staande episodes die mild tot matig van ernst waren. Wat maag-darmstelselaandoeningen betreft (diarree en buikpijn), was het bijwerkingenprofiel voor gezonde personen vergelijkbaar met dat voor patiënten.

Tabellarisch overzicht van bijwerkingen

De frequentie van bijwerkingen is gedefinieerd aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie: bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>Soms</i> : leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Soms</i> : anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Zeer vaak</i> : anorexia
Psychische stoornissen	<i>Soms</i> : nervositeit, hallucinatie
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak</i> : hoofdpijn, encefalopathie <i>Soms</i> : slaperigheid, convulsies
Maagdarmstelselaandoeningen	<i>Zeer vaak</i> : braken, misselijkheid, diarree
	<i>Vaak</i> : buikpijn, slechte adem, dyspepsie, gastro-enteritis
	<i>Soms</i> : maag- en darmzweren
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Vaak</i> : abnormale huidgeur, uitslag
	<i>Soms</i> : haarkleur verandert, huidstriae, kwetsbare huid (molluscoïde pseudotumor op ellebogen)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>Soms</i> : gewrichtshyperextensie, pijn in de benen, genu valgum, osteopenie, compressiefractuur, scoliose
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Soms</i> : nefrotisch syndroom
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Zeer vaak</i> : lethargie, pyrexie
	<i>Vaak</i> : asthenie
Onderzoeken	<i>Vaak</i> : leverfunctietests abnormaal

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Ervaringen met PROCYSBI in klinische onderzoeken

In klinische onderzoeken waarin PROCYSBI werd vergeleken met cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte, vertoonde een op de drie patiënten zeer vaak optredende maagdarmstelselaandoeningen (misselijkheid, braken, buikpijn). Vaak optredende zenuwstelselaandoeningen (hoofdpijn, slaperigheid en lethargie) en vaak optredende algemene aandoeningen (asthenie) werden ook waargenomen.

Ervaringen met cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte na het in de handel brengen

Benigne intracranieële hypertensie (of pseudotumor cerebri (PTC)) met papiloedeem, huidlaesies, molluscoïde pseudotumoren, huidstriae, kwetsbare huid, gewrichtshyperextensie, pijn in de benen, genu valgum, osteopenie, compressiefractuur en scoliose zijn gemeld bij gebruik van cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte (zie rubriek 4.4).

Twee gevallen van nefrotisch syndroom werden vastgesteld binnen zes maanden na de aanvang van de behandeling, met een progressief herstel na het stoppen van de behandeling. Uit de histologie kwam één geval van membraneuze glomerulonefritis van de nierallograft naar voren en één geval van interstitiële nefritis door overgevoeligheid.

Een paar op het syndroom van Ehlers-Danlos lijkende gevallen op ellebogen zijn gemeld bij kinderen die chronisch werden behandeld met hoge doses van verschillende cysteaminepreparaten (cysteaminechlorhydraat of cystamine of cysteaminebitartraat), meestal boven de maximale dosis van 1,95 g/m²/dag. Deze huidlaesies gingen in sommige gevallen gepaard met huidstriae en botlaesies die voor het eerst werden opgemerkt tijdens een röntgenonderzoek. Gemelde botaandoeningen waren genu valgum, pijn in de benen en hyperextensieve gewrichten, osteopenie, compressiefracturen en scoliose. In de weinige gevallen waarin histopathologisch onderzoek van de huid werd uitgevoerd, wezen de resultaten op angio-endotheliomatose. Eén patiënt kwam vervolgens te overlijden aan acute cerebrale ischemie met duidelijke vasculopathie. Bij sommige patiënten verminderden de huidlaesies op ellebogen na verlaging van de dosis cysteamine met onmiddellijke afgifte (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Een overdosering van cysteamine kan een toenemende lethargie veroorzaken.

In geval van overdosering moeten het ademhalingsstelsel en het cardiovasculaire stelsel op aangepaste wijze worden ondersteund. Een specifiek antidotum is niet bekend. Het is niet bekend of cysteamine wordt geëlimineerd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Product voor spijsverteringskanaal en stofwisseling, ATC-code: A16A A04.

Cysteamine is het eenvoudigste stabiele aminothiolen en een degradatieproduct van het aminozuur cysteïne. Cysteamine neemt binnen lysosomen deel aan een thiol-disulfide-uitwisselingsreactie waarin cystine wordt omgezet in cysteïne en een gemengd disulfide van cysteïne en cysteamine, die beide het lysosoom kunnen verlaten in patiënten met cystinose.

Normale personen en personen die heterozygoot zijn voor cystinose, hebben cystinespiegels in de witte bloedcellen van respectievelijk < 0,2 en gewoonlijk minder dan 1 nmol hemicystine/mg eiwit, wanneer dit wordt gemeten met de gemengde leukocytestest. Bij personen met cystinose bedraagt de hoeveelheid cystine in de witte bloedcellen meer dan 2 nmol hemicystine/mg eiwit.

Leukocytaire cystine wordt in deze patiënten gecontroleerd om de toereikendheid van de dosering vast te stellen, waarbij de concentraties bij behandeling met PROCYSBI dertig minuten na toediening van een dosis worden gemeten.

Een gerandomiseerd farmacokinetisch en farmacodynamisch fase 3-hoofdonderzoek met gekruiste opzet (dat ook het eerste gerandomiseerde onderzoek was met cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte dat ooit is uitgevoerd) toonde aan dat patiënten die elke twaalf uur PROCYSBI kregen (Q12H), bij steady state een vergelijkbare depletie van leukocytaire cystineconcentraties hielden als patiënten die elke zes uur cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte kregen (Q6H). Drieënveertig (43) patiënten werden gerandomiseerd: zevenentwintig (27) kinderen (in de leeftijd 6 tot 12 jaar), vijftien (15) jongeren (in de leeftijd 12 tot 21 jaar) en één (1) volwassene met cystinose en met een natuurlijke nierfunctie gebaseerd op een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) (gecorrigeerd voor lichaamsoppervlakte) van meer dan 30 ml/minuut/1,73 m². Van deze drieënveertig (43) patiënten

trokken zich er twee (2), broer(s) en/of zus(sen), terug aan het einde van de eerste periode van het gekruiste onderzoek, vanwege een eerder geplande operatie bij één (1) van hen; eenenveertig (41) patiënten voltooiden het protocol. Twee (2) patiënten werden van de per-protocolanalyse uitgesloten omdat hun leukocytaire cystineconcentraties tijdens de behandeling met cysteamine met onmiddellijke afgifte toenamen tot boven de 2 nmol hemicystine/mg eiwit. Negenendertig (39) patiënten werden in de uiteindelijke primaire per-protocol-werkzaamheidsanalyse opgenomen.

Populatie per-protocol (PP) (N=39)		
	Cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte	PROCYSBI
Leukocytaire cystineconcentratie (LS-gemiddelde ± standaardfout) in nmol hemicystine/mg eiwit*	0,44 ± 0,05	0,51 ± 0,05
Behandeleffect (LS-gemiddelde ± standaardfout; 95,8% betrouwbaarheidsinterval; p-waarde)	0,08 ± 0,03; 0,01 tot 0,15; <0,0001	
Populatie van alle beoordeelbare patiënten (ITT) (N=41)		
	Cysteaminebitartraat met onmiddellijke afgifte	PROCYSBI
Leukocytaire cystineconcentratie (LS-gemiddelde ± standaardfout) in nmol hemicystine/mg eiwit*	0,74 ± 0,14	0,53 ± 0,14
Behandeleffect (LS-gemiddelde ± standaardfout; 95,8%-betrouwbaarheidsinterval; p-waarde)	-0,21 ± 0,14; -0,48 tot 0,06; <0,001	

* gemeten met de gemengde leukocytentest

Veertig van de eenenveertig (40/41) patiënten die het fase 3-hoofdonderzoek voltooiden, werden opgenomen in een prospectief onderzoek met PROCYSBI, dat open bleef zolang hun behandelend arts PROCYSBI niet kon voorschrijven. In dit onderzoek lag de leukocytaire cystinespiegel, gemeten met de gemengde leukocytentest, onder optimale controle gemiddeld altijd bij < 1 nmol hemicystine/mg eiwit. De geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) voor de onderzoekspopulatie bleef in de loop van de tijd ongewijzigd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De relatieve biologische beschikbaarheid is ongeveer 125% vergeleken met cysteamine met onmiddellijke afgifte.

Inname van voedsel dertig minuten vóór of na dosisinname vermindert de absorptie van PROCYSBI (voor dosisinname daalt de blootstelling met ongeveer 35%, na dosisinname met ongeveer 16% of 45% voor respectievelijk intacte en open capsules). Inname van voedsel twee uur na toediening had geen effect op de absorptie van PROCYSBI.

Distributie

De *in-vitro*-plasma-eiwitbinding van cysteamine, voornamelijk aan albumine, is ongeveer 54% en onafhankelijk van de plasma-geneesmiddelconcentratie binnen het therapeutische interval.

Biotransformatie

De eliminatie van onveranderde cysteamine in de urine schommelt tussen 0,3% en 1,7% van de totale dagelijkse dosis in vier patiënten; het grootste deel van cysteamine wordt geëlimineerd als sulfaat.

*In-vitro*gegevens duiden erop dat cysteaminebitartraat waarschijnlijk wordt gemetaboliseerd door meerdere CYP-enzymen, waaronder CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP2E1. CYP2A6 en CYP3A4 waren niet betrokken bij het metabolisme van cysteaminebitartraat in de onderzoekscondities.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van cysteaminebitartraat bedraagt ongeveer vier uur.

Cysteaminebitartraat is geen remmer van CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4 *in vitro*.

In vitro: Cysteaminebitartraat is een substraat van P-gp en OCT2, maar geen substraat van BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 of OCT1. Cysteaminebitartraat is geen remmer van OAT1, OAT3 of OCT2.

Speciale patiëntengroepen

De farmacokinetiek van cysteaminebitartraat is niet onderzocht bij speciale patiëntengroepen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In genotoxiciteitsstudies gepubliceerd over cysteamine werd inductie van chromosoomaberraties in culturen van eukaryote cellijnen gerapporteerd. Specifieke studies met cysteamine vertoonden geen mutageen effect in de Ames-test noch enig clastogeen effect in de micronucleustest bij muizen. Een bacteriële terugmutatietest ("Ames-test") werd uitgevoerd met het voor PROCYSBI gebruikte cysteaminebitartraat en cysteaminebitartraat vertoonde geen mutageen effect in deze test.

Voortplantingstudies tonen een embryofetotoxische werking (resorptie en verlies na innesteling) bij ratten bij een dosis van 100 mg/kg/dag en bij konijnen bij een toediening van cysteamine van 50 mg/kg/dag. Teratogene effecten werden beschreven bij ratten bij toediening van een dosis cysteamine van 100 mg/kg/dag tijdens de periode van organogenese.

Dit komt overeen met een dosis van 0,6 g/m²/dag bij de rat, iets minder dan de helft van de aanbevolen klinische onderhoudsdosis cysteamine van 1,3 g/m²/dag. Een vermindering van de vruchtbaarheid bij ratten werd waargenomen bij een dosis van 375 mg/kg/dag, een dosis waarbij de gewichtstoename werd vertraagd. De gewichtstoename en overlevingskansen van de nakomelingen tijdens de lactatieperiode verminderden eveneens bij deze dosis. Hoge doses cysteamine schaden het vermogen van zogende moeders om hun pups te voeden. Een enkele dosis van het geneesmiddel belemmert de prolactine-afscheiding bij dieren.

De toediening van cysteamine aan pasgeboren ratten veroorzaakte cataracten.

Hoge doses cysteamine, zowel via orale als parenterale weg, veroorzaken duodenumzweren bij ratten en muizen, maar niet bij apen. De experimentele toediening van het middel veroorzaakt depletie van somatostatine in verschillende diersoorten. De gevolgen hiervan bij klinisch gebruik van het geneesmiddel zijn onbekend.

Er zijn geen carcinogeniteitsstudies uitgevoerd met cysteaminebitartraat harde maagsapresistente capsules.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

microkristallijne cellulose
copolymeer van methacrylzuur en ethylacrylaat (1:1)
hypromellose
talk
triëthylcitraat
natriumlaurylsulfaat

Omhulsel van de capsule

gelatine
titaniumdioxide (E171)
indigokarmijn (E132)

Drukinkt

schellak
povidon K-17
titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden.
Houdbaarheid tijdens gebruik: 30 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
Na opening bewaren beneden 25°C.
De verpakking zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PROCYSBI 25 mg harde capsule

Witte 50 ml-fles van HDPE met 60 capsules, voorzien van één 2-in-1-cilinder met droogmiddel en één cilinder met zuurstofabsorptiemiddel met een kindveilige sluiting van polypropyleen.
Elke fles bevat twee plastic cilinders als extra bescherming tegen vocht en lucht.
Laat de twee cilinders in elke fles tijdens het gebruik van de fles. Na gebruik kunnen de cilinders samen met de fles worden verwijderd.

PROCYSBI 75 mg harde capsule

Witte 400 ml-fles van HDPE met 250 capsules, voorzien van één 2-in-1-cilinder met droogmiddel en twee cilinders met zuurstofabsorptiemiddel met een kindveilige sluiting van polypropyleen.
Elke fles bevat drie plastic cilinders als extra bescherming tegen vocht en lucht.
Laat de drie cilinders in elke fles tijdens het gebruik van de fles. Na gebruik kunnen de cilinders samen met de fles worden verwijderd.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PROCYSBI 25 mg harde capsule
EU/1/13/861/001

PROCYSBI 75 mg harde capsule
EU/1/13/861/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 september 2013
Datum van laatste verlenging: 26 juli 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11 september 2019

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.