

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CYSTAGON 50 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 50 mg cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel

Vit, ogenomskinlig hård kapsel märkt med CYSTA 50 på nederdelen och MYLAN på överdelen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

CYSTAGON är indicerat för behandling av verifierad nefropatisk cystinos. Cysteamin minskar cystinackumulering i vissa celler (t.ex. leukocyter, muskel- och leverceller) hos patienter med nefropatisk cystinos och, vid tidigt insatt behandling, fördröjer det utvecklingen av njurinsufficiens.

4.2 Dosering och administreringsätt

CYSTAGON behandling skall initieras under övervakning av läkare med erfarenhet av behandling av cystinos.

Behandlingens mål är att hålla leukocystinnivåerna under 1 nmol hemicystin/mg protein.

Cystinhalten i vita blodkroppar måste därför mätas för att bestämma adekvat dosering.

Leukocystinhalten bör mätas 5 till 6 timmar efter administrering och bör kontrolleras ofta vid behandlingens början (t.ex. månatligen) och var 3:e till 4:e månad vid stabil underhållsdosering.

- *För barn upp till 12 års ålder*, skall dosering av CYSTAGON ske baserat på kroppsytan ($\text{g/m}^2/\text{dag}$). Den rekommenderade dosen är 1,30 gram/ m^2/dag av fri bas uppdelat på fyra doser dagligen.
- *För patienter över 12 års ålder och över 50 kg*, är den rekommenderade dosen av CYSTAGON 2 gram/dag uppdelat på fyra doser dagligen.

Startdosen bör vara 1/4 - 1/6 av beräknad underhållsdos och gradvis ökas under 4 - 6 veckor för att undvika intolerans. Dosen skall höjas så länge den tolereras och leukocystinnivån är > 1 nmol hemicystin/mg protein. Den maximala dos av CYSTAGON som användes i kliniska prövningar var 1,95 $\text{g/m}^2/\text{dag}$.

Användning av doser högre än 1,95 $\text{g/m}^2/\text{dag}$ rekommenderas ej (se avsnitt 4.4).

Digestionstoleransen av cysteamin förbättras när den medicinska produkten tas strax efter eller tillsammans med föda.

Till barn, cirka 6 år eller yngre, som ej kan svälja hårda kapslar, kan kapslarna öppnas och innehållet strös på maten. Erfarenheten har visat att mat såsom mjölk, potatis och andra stärkelsebaserade produkter verkar vara mest lämpade att blanda pulvret med. Emellertid bör sura drycker, t ex apelsin juice, i allmänhet undvikas eftersom pulvret tenderar att inte blandas så bra och kan falla ut.

Patienter som dialyseras eller är transplanterade:

Erfarenheten visar att vissa former av cysteamin ibland tolereras mindre väl av dialyspatienter (dvs. orsakar fler biverkningar). En noggrann övervakning av leukocytcystinnivåer rekommenderas hos dessa patienter.

Patienter med leverinsufficiens:

Dosjustering är normalt inte nödvändig; emellertid bör leukocytcystinnivåerna övervakas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Behandling med CYSTAGON är kontraindicerad vid amning. CYSTAGON bör inte användas under graviditet, speciellt inte under första trimestern, om det inte är absolut nödvändigt (se avsnitt 4.6 och avsnitt 5.3), då medlet har teratogen effekt på djur.

CYSTAGON är kontraindicerat hos patienter som har utvecklat överkänslighet för penicillamin.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med CYSTAGON måste startas omedelbart efter det att diagnosen nefropatisk cystinos är bekräftad för att uppnå maximal effekt.

Nefropatisk cystinos måste ha diagnosticeras med både kliniska tecken och biokemiska undersökningar (leukocytcystin mätningar).

Fall av Ehlers-Danlos-liknande syndrom och vaskulära rubbningar på armbågarna har rapporterats hos barn som har behandlats med höga doser av olika cysteaminberedningar (cysteaminklorohydrat eller cysteamin eller cysteaminbitartrat) i de flesta fall över den maximala dosen 1,95 g/m²/dag. Dessa hudlesioner associerades med vaskulär proliferation, hudbristningar och benlesioner.

Det rekommenderas därför att man kontrollerar huden regelbundet samt att man vid behov överväger röntgenundersökningar av benvävnaden. Man bör också råda patienten själv eller föräldrarna att undersöka huden. Om några liknande avvikelser uppkommer i hud eller ben, rekommenderas att man sänker dosen av CYSTAGON.

Användning av doser högre än 1.95 g/m²/dag rekommenderas ej (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Regelbunden kontroll av blodstatus rekommenderas.

Oralt cysteamin har inte visats förebygga inlagring av cystinkristaller i ögonen. I de fall där cysteamin ögondroppar används för detta ändamål, bör denna användning fortsätta.

Till skillnad från fosfocysteamin innehåller CYSTAGON inte fosfat. De flesta patienter erhåller fosfattillskott sedan tidigare och denna dos kan behöva ändras vid övergång till CYSTAGON från fosfocysteamin.

Odelade CYSTAGON hårda kapslar skall inte ges till barn under cirka 6 års ålder på grund av aspirationsrisken (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. CYSTAGON kan tillföras tillsammans med elektrolyt- och mineraltillskott nödvändiga vid behandling av Fanconi syndrom liksom tillsammans med vitamin D och thyreoideahormoner. Indometacin och CYSTAGON har använts samtidigt hos vissa patienter. Hos njurtransplanterade patienter har anti-rejektionsbehandlingar använts tillsammans med cysteamin.

4.6 Graviditet och amning

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med cysteaminbitartrat saknas. Djurstudier har visat

reproduktionstoxikologiska effekter, inklusive teratogenes (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Effekten på graviditet av obehandlad cystinos är också okänd. Därför bör CYSTAGON inte användas under graviditet, speciellt inte under första trimestern, om det inte är absolut nödvändigt.

Om graviditet diagnostiseras eller planeras bör behandlingen tas upp till noggrant övervägande och patienten måste informeras om cysteamins möjliga teratogena effekter.

Det är okänt om CYSTAGON utsöndras i bröstmjolk hos människa. Baserad på resultat från djurförsök med ammande mödrar och nyfödda ungar (se avsnitt 5.3), är amning dock kontraindicerad hos kvinnor som behandlas med CYSTAGON.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

CYSTAGON har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. CYSTAGON kan orsaka dåsighet. Vid inledning av behandling bör patienten inte utföra potentiellt farliga uppgifter innan den individuella effekten av den medicinska produkten är känd.

4.8 Biverkningar

Biverkningar kan förväntas uppträda hos ungefär 35 % av patienterna. Biverkningarna omfattar huvudsakligen gastrointestinalkanalen och centrala nervsystemet. I de fall där dessa effekter uppträder i början av behandling med cysteamin, kan tillfälligt utsättande av behandlingen följt av gradvis återinsättande vara effektivt för att öka toleransen.

Rapporterade biverkningar har listats nedan, enligt organsystem och frekvens. Frekvens har definierats på följande sätt: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanlig ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

| | |
|---|---|
| Undersökningar | <i>Vanlig:</i> Onormala leverfunktionstester |
| Blodet och lymfsystemet | <i>Mindre vanlig:</i> Leukopeni |
| Centrala och perifera nervsystemet | <i>Vanlig:</i> Huvudvärk, encefalopati <i>Mindre vanlig:</i> Dåsighet, krampanfall |
| Magtarmkanalen | <i>Mycket vanlig:</i> Kräkningar, illamående, diarré <i>Vanlig:</i> Buksmärta, dålig andedräkt, dyspepsi, gastroenterit <i>Mindre vanlig:</i> Sår i mag-tarmkanalen |
| Njurar och urinvägar | <i>Mindre vanlig:</i> Nefrotiskt syndrom |
| Hud och subkutan vävnad | <i>Vanlig:</i> Onormal lukt från huden, utslag <i>Mindre vanlig:</i> Förändring av hårfärg, hudbristningar, ömtålig hud (molluscoid pseudotumör på armbågarna) |
| Muskuloskeletal systemet och bindväv | <i>Mindre vanlig:</i> Ledhyperextension, bensmärta, genu valgum, osteopeni, kompressionsfraktur, skolios. |
| Metabolism och nutrition | <i>Mycket vanlig:</i> Anorexi |
| Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället | <i>Mycket vanlig:</i> Letargi, feber <i>Vanlig:</i> Kraftlöshet |

| | |
|---------------------|---|
| Immunsystemet | <i>Mindre vanlig:</i> Anafylaktisk reaktion |
| Psykiska störningar | <i>Mindre vanlig:</i> Nervositet, hallucinationer |

Efter behandlingens start har två fall av nefrotiskt syndrom rapporterats inom 6 månader, med progressiv förbättring efter det att behandlingen avbrutits. Histologin visade i det ena fallet membranös glomerulonefrit i njurtransplantatet och i det andra fallet hypersensibilitetsmedierad interstitiell nefrit.

Fall av Ehlers-Danlos-liknande syndrom och vaskulära rubbningar på armbågarna har rapporterats hos barn som kroniskt behandlats med höga doser av olika cysteaminberedningar (cysteaminklorohydrat eller cysteamin eller cysteaminbitartrat) i de flesta fall över den maximala dosen 1,95 g/m²/dag.

I vissa fall associerades dessa hudlesionser med vaskulär proliferation, hudbristningar och benlesionser som sågs först under en röntgenundersökning. Benskador som rapporterats var genu valgum, bensmärta och hyperextensiva leder, osteopeni, kompressionsfrakturer och skolios.

I fall där man utfört histopatologisk undersökning av huden, gav resultaten en antydning till angioendoteliomatos.

En patient dog till följd av en akut cerebral ischemi med tydlig vaskulopati.

Hos vissa patienter gick hudlesionserna på armbågarna tillbaka efter att dosen CYSTAGON reducerats. Man har antagit att cysteamins verkningsmekanism är att störa tvärbindingen av kollagenfibrer (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

En överdos av cysteamin kan orsaka tilltagande letargi.

Skulle en överdosering inträffa, bör respiration och cirkulation understödjas på lämpligt sätt. Ingen specifik antidot är känd. Det är inte känt om cysteamin avlägsnas via hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AA04.

Friska individer och heterozygoter för cystinos har leukocystinnivåer på < 0,2 respektive vanligen under 1 nmol hemicystin/mg protein. Individer med nefropatisk cystinos har förhöjda leukocystinnivåer över 2 nmol hemicystin/mg protein.

Cysteamin reagerar med cystin och bildar en blandad disulfid av cysteamin och cystein, och cystein. Denna blandade disulfid transporteras sedan ut ur lysosomerna via ett intakt lysintransportsystem. Reduktionen i leukocystinnivån är korrelerad till plasmakoncentrationen av cysteamin under de 6 timmarna efter administrering av CYSTAGON.

Leukocystinnivån når sitt minimum (medelvärde (+/- sd) 1,8 +/- 0,8 timmar) något senare än maxkoncentrationen av cysteamin (medelvärde (+/- sd) 1,4 +/- 0,4 timmar) och återgår till baseline nivån samtidigt som plasma cysteaminkoncentrationen minskar 6 timmar efter administrering av dosen.

I en klinisk studie var de ursprungliga leukocystinnivåerna 3,73 (från 0,13 till 19,8) nmol hemicystin/mg protein och hölls nära 1 nmol hemicystin/mg protein med en cysteamindos mellan 1,3 och 1,95 gram/m²/dag.

I en tidigare studie behandlades 94 barn med nefropatisk cystinos med stigande doser av cysteamin för att uppnå leukocystinnivåer mindre än 2 nmol hemicystin/mg protein 5 - 6 timmar efter dos, och

jämfördes med en historisk kontrollgrupp om 17 barn behandlade med placebo. Huvudsakliga effektivitetsmått var serumkreatinin, beräknat kreatininclearance och tillväxt (längd). Den uppnådda leukocytstinnivån under behandlingen var i medel $1,7 \pm 0,2$ nmol hemicystin/mg protein. Hos de cysteaminbehandlade patienterna bibehölls den glomerulära funktionen över tiden. Placebogruppen däremot uppvisade stigande serumkreatinin. De behandlade patienterna bibehöll längdtillväxten jämfört med obehandlade patienter. Emellertid ökade inte tillväxthastigheten tillräckligt för att patienterna skulle komma ikapp normalkurvorna för sin egen ålder. Njurarnas tubulära funktioner påverkades inte av behandlingen. Två andra studier har visat liknande resultat.

I alla studier var patientsvaret bättre då behandlingen insatts vid späda ålder och vid god njurfunktion.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter en enstaka peroral dos av cysteamin bitartrat motsvarande 1,05 g av cysteamin fri bas hos friska försökspersoner var de genomsnittliga värdena (+/- sd) för tiden till maxkoncentration och maxkoncentrationen i plasma 1,4 (+/- 0,5) timmar respektive 4,0 (+/- 1,0) mikrogram/ml. Hos patienter vid steady state är dessa värden 1,4 (+/- 0,4) timmar respektive 2,6 (+/- 0,9) mikrogram/ml efter en dos varierande mellan 225 och 550 mg.

Cysteaminbitartrat (CYSTAGON) är bioekvivalent med cysteaminhydroklorid och fosfocysteamin.

Plasmaproteinbindning av cysteamin in vitro, vilken sker huvudsakligen till albumin, är oberoende av plasmakoncentrationen av läkemedlet inom det terapeutiska området och är i genomsnitt (+/- sd) 54,1% (+/- 1,5). Proteinbindningsgraden hos patienter vid steady state är liknande: 53,1% (+/- 3,6) och 51,1% (+/- 4,5) 1,5 respektive 6 timmar efter administrering av dosen.

I en farmakokinetikstudie, som gjordes på 24 friska försökspersoner under 24 timmar, var medelvärdet (+/- sd) för den terminala halveringstiden 4,8 (+/- 1,8) timmar.

Elimination av oförändrat cysteamin i urinen varierade mellan 0,3 % och 1,7 % av den totala dagliga dosen hos fyra patienter. Största delen av cysteamin utsöndras som sulfat.

Mycket begränsade data tyder på att farmakokinetiska parametrar för cysteamin inte ändras signifikant vid mild till moderat njurinsufficiens. Inga data finns tillgängliga beträffande patienter med svår njurinsufficiens.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Genotoxicitetsstudier har utförts: även om det har rapporterats kromosomförändringar i odlade eukaryota cellinjer i publicerade studier med cysteamin, visade specifika studier med cysteamin bitartrat varken någon mutagen effekt i Ames test eller någon klastogen effekt i mikronukleus test på musvävnad.

Reproduktionsstudier visade en embryofetotoxisk effekt (resorption och post-implantations förluster) hos råttor vid en dos på 100 mg/kg/dag och hos kaniner som erhöll en dos cysteamin på 50 mg/kg/dag. Teratogena effekter har beskrivits hos råttor som erhöll 100 mg cysteamin/kg/dag under organogenesen. Detta motsvarar 0,6 g/m²/dag hos råttan vilket är mindre än hälften av den rekommenderade kliniska underhållsdosen av cysteamin, d.v.s. 1,30 g/m²/dag. En nedsatt fertilitet hos råttor vid en dos på 375 mg/kg/dag har observerats liksom en fördröjd viktökning. Vid denna dos minskades också viktökning och överlevnad hos avkomman under laktationen. Höga doser cysteamin försämrar lakterande moderdjurs förmåga att ge näring åt sina ungar. Enstaka doser av läkemedlet inhiberar prolaktinsekretionen hos djur. Administration av cysteamin till nyfödda råttor inducerade katarakter.

Höga doser av cysteamin, både orala och parenterala, ger duodenalsår hos råttor och mus men inte hos apa. Försök med tillförsel av läkemedlet medför tömning av somatostatindepåerna hos flera djurslag. Konsekvenserna av detta för klinisk användning av läkemedlet är okända.

Inga karcinogenstudier har genomförts med CYSTAGON.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Mikrokristallin cellulosa,
pregelatiniserad stärkelse,
magnesiumstearat/natriumlaurylsulfat,
kolloidal kiseldioxid,
kroskarmellosnatrium

Kapselhölje:

gelatin,
titandioxid,
svart bläck på hårda kapslar innehållande E172.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämbart.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE burkar om 100 och 500 hårda kapslar. Ett torkmedel innehållande svart aktivt kol och silikatgelkorn är bilagd i burken.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/039/001 (100 hårda kapslar per flaska), EU/1/97/039/002 (500 hårda kapslar per flaska)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 23 juni 1997.
Datum för senaste förnyelse: 23 juni 2007.

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
<http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CYSTAGON 150 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 150 mg cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård Kapsel

Vit, ogenomskinlig hård kapsel märkt med CYSTAGON 150 på nederdelen och MYLAN på överdelen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

CYSTAGON är indicerat för behandling av verifierad nefropatisk cystinos. Cysteamin minskar cystinackumulering i vissa celler (t.ex. leukocyter, muskel- och leverceller) hos patienter med nefropatisk cystinos och, vid tidigt insatt behandling, fördröjer det utvecklingen av njurinsufficiens.

4.2 Dosering och administreringsätt

CYSTAGON behandling skall initieras under övervakning av läkare med erfarenhet av behandling av cystinos.

Behandlingens mål är att hålla leukocystinnivåerna under 1 nmol hemicystin/mg protein.

Cystinhalten i vita blodkroppar måste därför mätas för att bestämma adekvat dosering.

Leukocystinhalten bör mätas 5 till 6 timmar efter administrering och bör kontrolleras ofta vid behandlingens början (t.ex. månatligen) och var 3:e till 4:e månad vid stabil underhållsdosering.

- *För barn upp till 12 års ålder*, skall dosering av CYSTAGON ske baserat på kroppsytan ($\text{g/m}^2/\text{dag}$). Den rekommenderade dosen är 1,30 gram/ m^2/dag av fri bas uppdelat på fyra doser dagligen.
- *För patienter över 12 års ålder och över 50 kg*, är den rekommenderade dosen av CYSTAGON 2 gram/dag uppdelat på fyra doser dagligen.

Startdosen bör vara 1/4 - 1/6 av beräknad underhållsdos och gradvis ökas under 4 - 6 veckor för att undvika intolerans. Dosen skall höjas så länge den tolereras och leukocystinnivån är > 1 nmol hemicystin/mg protein. Den maximala dos av CYSTAGON som användes i kliniska prövningar var 1,95 $\text{g/m}^2/\text{dag}$.

Användning av doser högre än 1.95 $\text{g/m}^2/\text{dag}$ rekommenderas ej (se avsnitt 4.4).

Digestionstoleransen av cysteamin förbättras när den medicinska produkten tas strax efter eller tillsammans med föda.

Till barn, cirka 6 år eller yngre, som ej kan svälja hårda kapslar, kan kapslarna öppnas och innehållet strös på maten. Erfarenheten har visat att mat såsom mjölk, potatis och andra stärkelsebaserade produkter verkar vara mest lämpade att blanda pulvret med. Emellertid bör sura drycker, t ex apelsin juice, i allmänhet undvikas eftersom pulvret tenderar att inte blandas så bra och kan falla ut.

Patienter som dialyseras eller är transplanterade:

Erfarenheten visar att vissa former av cysteamin ibland tolereras mindre väl (dvs. orsakar fler biverkningar) av dialyspatienter. En noggrann övervakning av leukocystinnivåer rekommenderas hos dessa patienter.

Patienter med leverinsufficiens:

Dosjustering är normalt inte nödvändig; emellertid bör leukocystinnivåerna övervakas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Behandling med CYSTAGON är kontraindicerad vid amning. CYSTAGON bör inte användas under graviditet, speciellt inte under första trimestern, om det inte är absolut nödvändigt (se avsnitt 4.6 och avsnitt 5.3), då medlet har teratogen effekt på djur.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med CYSTAGON måste startas omedelbart efter det att diagnosen nefropatisk cystinos är bekräftad för att uppnå maximal effekt.

Nefropatisk cystinos måste ha diagnostiserats med både kliniska tecken och biokemiska undersökningar (leukocystin mätningar).

Fall av Ehlers-Danlos-liknande syndrom och vaskulära rubbningar på armbågarna har rapporterats hos barn som har behandlats med höga doser av olika cysteaminberedningar (cysteaminklorohydrat eller cysteamin eller cysteaminbitartrat) i de flesta fall över den maximala dosen 1,95 g/m²/dag. Dessa hudlesioner associerades med vaskulär proliferation, hudbristningar och benlesioner.

Det rekommenderas därför att man kontrollerar huden regelbundet samt att man vid behov överväger röntgenundersökningar av benvävnaden. Man bör också råda patienten själv eller föräldrarna att undersöka huden. Om några liknande avvikelser uppkommer i hud eller ben, rekommenderas att man sänker dosen av CYSTAGON.

Användning av doser högre än 1.95 g/m²/dag rekommenderas ej (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Regelbunden kontroll av blodstatus rekommenderas.

Oralt cysteamin har inte visats förebygga inlagring av cystinkristaller i ögonen. I de fall där cysteamin ögondroppar används för detta ändamål, bör denna användning fortsätta.

Till skillnad från fosfocysteamin innehåller CYSTAGON inte fosfat. De flesta patienter erhåller fosfattillskott sedan tidigare och denna dos kan behöva ändras vid övergång till CYSTAGON från fosfocysteamin.

Odelade CYSTAGON hårda kapslar skall inte ges till barn under cirka 6 års ålder på grund av aspirationsrisken (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. CYSTAGON kan tillföras tillsammans med elektrolyt- och mineraltillskott nödvändiga vid behandling av Fanconi syndrom liksom tillsammans med vitamin D och thyreoideahormoner. Indometacin och CYSTAGON har använts samtidigt hos vissa patienter. Hos njurtransplanterade patienter har anti-rejektionsmedel använts tillsammans med cysteamin.

4.6 Graviditet och amning

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med cysteaminbitartrat saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter, inklusive teratogenes (se 5.3). Risken för människa är okänd. Effekten på graviditet av obehandlad cystinos är också okänd.

Därför bör CYSTAGON inte användas under graviditet, speciellt inte under första trimestern, om det inte är absolut nödvändigt.

Om graviditet diagnostiseras eller planeras bör behandlingen tas upp till noggrant övervägande och patienten måste informeras om cysteamins möjliga teratogena effekter.

Det är okänt om CYSTAGON utsöndras i bröstmjolk hos människa. Baserad på resultat från djurförsök med ammande mödrar och nyfödda ungar (se avsnitt 5.3) är amning dock kontraindicerad hos kvinnor som behandlas med CYSTAGON.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

CYSTAGON har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. CYSTAGON kan orsaka dåsighet. Vid inledning av behandling bör patienten inte utföra potentiellt farliga uppgifter innan den individuella effekten är känd.

4.8 Biverkningar

Biverkningar kan förväntas uppträda hos ungefär 35 % av patienterna. Biverkningarna omfattar huvudsakligen gastrointestinalkanalen och centrala nervsystemet. I de fall där dessa effekter uppträder i början av behandling med cysteamin, kan tillfälligt utsättande av behandlingen följt av gradvis återinsättande vara effektivt för att öka toleransen.

Rapporterade biverkningar har listats nedan, enligt organsystem och frekvens. Frekvens har definierats på följande sätt: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanlig ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

| | |
|---|---|
| Undersökningar | <i>Vanlig: Onormala leverfunktionstester</i> |
| Blodet och lymfsystemet | <i>Mindre vanlig: Leukopeni</i> |
| Centrala och perifera nervsystemet | <i>Vanlig: Huvudvärk, encefalopati Mindre vanlig: Dåsighet, krampanfall</i> |
| Magtarmkanalen | <i>Mycket vanlig: Kräkningar, illamående, diarré Vanlig: Buksmärta, dålig andedräft, dyspepsi, gastroenterit Mindre vanlig: Sår i mag-tarmkanalen</i> |
| Njurar och urinvägar | <i>Mindre vanlig: Nefrotiskt syndrom</i> |
| Hud och subkutan vävnad | <i>Vanlig: Onormal lukt från huden, utslag Mindre vanlig: Förändring av hårfärg, hudbristningar, ömtålig hud (molluscoid pseudotumör på armbågarna)</i> |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | <i>Mindre vanlig: Ledhyperextension, bensmärta, genu valgum, osteopeni, kompressionsfraktur, skolios.</i> |
| Metabolism och nutrition | <i>Mycket vanlig: Anorexi</i> |
| Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället | <i>Mycket vanlig: Letargi, feber Vanlig: Kraftlöshet</i> |
| Immunsystemet | <i>Mindre vanlig: Anafylaktisk reaktion</i> |
| Psykiska störningar | |

Efter behandlingens start har fall av nefrotiskt syndrom rapporterats inom 6 månader, med progressiv förbättring efter det att behandlingen avbrutits. Histologin visade i vissa fall membranös glomerulonefrit i njurtransplantatet och i det andra fallet hypersensibilitetsmedierad interstitiell nefrit.

Fall av Ehlers-Danlos-liknande syndrom och vaskulära rubbningar på armbågarna har rapporterats hos barn som kroniskt behandlats med höga doser av olika cysteaminberedningar (cysteaminklorohydrat eller cysteamin eller cysteaminbitartrat) i de flesta fall över den maximala dosen 1,95 g/m²/dag.

I vissa fall associerades dessa hudlesionser med vaskulär proliferation, hudbristningar och benlesionser som sågs först under en röntgenundersökning. Benskjukdomar som rapporterats var genu valgum, bensmärta och hyperextensiva leder, osteopeni, kompressionsfrakturer och skolios.

I fall där man utfört histopatologisk undersökning av huden, gav resultaten en antydning till angioendoteliomatos.

En patient dog till följd av akut cerebral ischemi med tydlig vaskulopati.

Hos vissa patienter gick hudlesionserna på armbågarna tillbaka efter att dosen CYSTAGON reducerats. Man har antagit att cysteamins verkningsmekanism är att störa tvärbindingen av kollagenfibrer (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

En överdos av cysteamin kan orsaka tilltagande letargi.

Skulle överdosering inträffa, bör respiration och cirkulation understödjas på lämpligt sätt. Ingen specifik antidot är känd. Det är inte känt om cysteamin avlägsnas via hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AA04.

Friska individer och heterozygoter för cystinos har leukocystinnivåer på < 0,2 respektive vanligen under 1 nmol hemicystin/mg protein. Individer med nefropatisk cystinos har förhöjda leukocystinnivåer över 2 nmol hemicystin/mg protein.

Cysteamin reagerar med cystin och bildar en blandad disulfid av cysteamin och cystein, och cystein. Denna blandade disulfid transporteras sedan ut ur lysosomerna via ett intakt lysintransportsystem. Reduktionen i leukocystinnivån är korrelerad till plasmakoncentrationen av cysteamin under de 6 timmarna efter administrering av CYSTAGON. Leukocystinnivån når sitt minimum (medelvärde (+/- sd) 1,8 +/- 0,8 timmar) något senare än maxkoncentrationen av cysteamin (medelvärde (+/- sd) 1,4 +/- 0,4 timmar) och återgår till baseline nivån samtidigt som plasma cysteaminkoncentrationen minskar 6 timmar efter administrering av dosen.

I en klinisk studie var de ursprungliga leukocystinnivåerna 3,73 (från 0,13 till 19,8) nmol hemicystin/mg protein och hölls nära 1 nmol hemicystin/mg protein med en cysteamindos mellan 1,3 och 1,95 gram/m²/dag.

I en tidigare studie behandlades 94 barn med nefropatisk cystinos med stigande doser av cysteamin för att uppnå leukocystinnivåer mindre än 2 nmol hemicystin/mg protein 5 - 6 timmar efter dos, och jämfördes med en historisk kontrollgrupp om 17 barn behandlade med placebo. Huvudsakliga effektivitetsmått var serumkreatinin, beräknat kreatininclearance och tillväxt (längd). Den uppnådda leukocystinnivån under behandlingen var i medel 1,7 ± 0,2 nmol hemicystin/mg protein. Hos de cysteaminbehandlade patienterna bibehölls den glomerulära funktionen över tiden. Placebogruppen däremot uppvisade stigande serumkreatinin. De behandlade patienterna bibehöll längdtillväxten

jämfört med obehandlade patienter. Emellertid ökade inte tillväxthastigheten tillräckligt för att patienterna skulle komma ikapp normalkurvorna för sin egen ålder. Njurarnas tubulära funktioner påverkades inte av behandlingen. Två andra studier har visat liknande resultat.

I alla studier var patientsvaret bättre då behandlingen insatts vid späd ålder och vid god njurfunktion.

5.2 Farmakokinetiska renskaper

Efter en enstaka peroral dos av cysteaminbitartrat motsvarande 1,05 g av cysteamin fri bas hos friska försökspersoner var de genomsnittliga värdena (+/- sd) för tiden till maxkoncentration och maxkoncentrationen i plasma 1,4 (+/- 0,5) timmar respektive 4,0 (+/- 1,0) mikrogram/ml. Hos patienter vid steady state är dessa värden 1,4 (+/- 0,4) timmar respektive 2,6 (+/- 0,9) mikrogram/ml efter en dos varierande mellan 225 och 550 mg.

Cysteaminbitartrat (CYSTAGON) är bioekvivalent med cysteaminhydroklorid och fosfocysteamin.

Plasmaproteinbindning av cysteamin in vitro, vilken sker huvudsakligen till albumin, är oberoende av plasmakoncentrationen av läkemedlet inom det terapeutiska området och är i genomsnitt (+/- sd) 54,1% (+/- 1,5). Proteinbindningsgraden hos patienter vid steady state är liknande: 53,1% (+/- 3,6) och 51,1% (+/- 4,5) 1,5 respektive 6 timmar efter administrering av dosen.

I en farmakokinetikstudie, som gjordes på 24 friska försökspersoner under 24 timmar, var medelvärdet (+/- sd) för den terminala halveringstiden 4,8 (+/- 1,8) timmar.

Elimination av oförändrat cysteamin i urinen varierade mellan 0,3% och 1,7% av den totala dagliga dosen hos fyra patienter. Största delen av cysteamin utsöndras som sulfat.

Mycket begränsade data tyder på att farmakokinetiska parametrar för cysteamin inte ändras signifikant vid mild till moderat njurinsufficiens. Inga data finns tillgängliga beträffande patienter med svår njurinsufficiens.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Genotoxicitetsstudier har utförts: även om det har rapporterats kromosomförändringar i odlade eukaryota cellinjer i publicerade studier med cysteamin, visade specifika studier med cysteaminbitartrat varken någon mutagen effekt i Ames test eller någon klastogen effekt i mikronukleus test på musvävnad.

Reproduktionsstudier visade en embryofetotoxisk effekt (resorption och post-implantations förluster) hos råttor vid en dos på 100 mg/kg/dag och hos kaniner som erhöll en dos cysteamin på 50 mg/kg/dag. Teratogena effekter har beskrivits hos råttor som erhöll 100 mg cysteamin/kg/dag under organogenesen. Detta motsvarar 0,6 g/m²/dag hos råttan vilket är mindre än hälften av den rekommenderade kliniska underhållsdosen av cysteamin, d.v.s. 1,30 g/m²/dag. En nedsatt fertilitet hos råttor vid en dos på 375 mg/kg/dag har observerats liksom en fördröjd viktökning. Vid denna dos minskades också viktökning och överlevnad hos avkomman under laktationen. Höga doser cysteamin försämrar lakterande moderdjurs förmåga att ge näring åt sina ungar. Enstaka doser av läkemedlet inhiberar prolaktinsekretionen hos djur. Administration av cysteamin till nyfödda råttor inducerade katarakter.

Höga doser av cysteamin, både orala och parenterala, ger duodenalsår hos råttor och mus men inte hos apa. Försök med tillförsel av läkemedlet medför tömning av somatostatindepåerna hos flera djurslag. Konsekvenserna av detta för klinisk användning av läkemedlet är okända.

Inga karcinogenstudier har genomförts med CYSTAGON.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Mikrokristallin cellulosa,
pregelatiniserad stärkelse,
magnesiumstearat/natriumlaurylsulfat,
kolloidal kiseldioxid,
kroskarmellosnatrium

Kapselhölje:

gelatin,
titandioxid,
svart bläck på hårda kapslar innehållande E172.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämbart.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE burkar om 100 och 500 hårda kapslar. Ett torkmedel innehållande svart aktivt kol och silikatgelkorn är bilagd i burken.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/039/003 (100 hårda kapslar per flaska), EU/1/97/039/004 (500 hårda kapslar per flaska)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 23 juni 1997.
Datum för senaste förnyelse: 23 juni 2007.

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
<http://www.emea.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND
SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

eller

Orphan Europe SARL
Eco River Parc
30, rue des Peupliers
F-92000 Nanterre
Frankrike

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERFÖRPACKNING CYSTAGON 50 mg x 100 hårda kapslar
YTTERFÖRPACKNING CYSTAGON 50 mg x 500 hårda kapslar

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CYSTAGON 50 mg hårda kapslar
Cysteamin

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

En hård kapsel innehåller 50 mg cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 hårda kapslar (med ett torkmedel i burken)
500 hårda kapslar (med ett torkmedel i burken)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat { månad/år }

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/039/001-100 hårda kapslar
EU/1/97/039/002 - 500 hårda kapslar

13. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Cystagon 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERFÖRPACKNING CYSTAGON 150 mg x 100 hårda kapslar
YTTERFÖRPACKNING CYSTAGON 150 mg x 500 hårda kapslar

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CYSTAGON 150 mg hårda kapslar
Cysteamin

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

En hård kapsel innehåller 150 mg cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 hårda kapslar (med ett torkmedel i burken)
500 hårda kapslar (med ett torkmedel i burken)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat { månad/år }

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/039/003 – 100 hårda kapslar
EU/1/97/039/004 – 500 hårda kapslar

13. BATCH NUMMER

Lot {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Cystagon 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

INNERFÖRPACKNING CYSTAGON 50 mg x 100 hårda kapslar
INNERFÖRPACKNING CYSTAGON 50 mg x 500 hårda kapslar

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CYSTAGON 50 mg hårda kapslar
Cysteamin

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

En hård kapsel innehåller 50 mg cysteamin (som merkaptaminbitartrat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 hårda kapslar (med ett torkmedel i burken)
500 hårda kapslar (med ett torkmedel i burken)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat { månad/år }

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/039/001 – 100 hårda kapslar
EU/1/97/039/002 – 500 hårda kapslar

13. BATCH NUMMER

Lot {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

INNERFÖRPACKNING CYSTAGON 150 mg x 100 hårda kapslar
INNERFÖRPACKNING CYSTAGON 150 mg x 500 hårda kapslar

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CYSTAGON 150 mg hårda kapslar
Cysteamin

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

En hård kapsel innehåller 150 mg cysteamin (som merkaptaminbitartrat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 hårda kapslar (med ett torkmedel i burken)
500 hårda kapslar (med ett torkmedel i burken)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat { månad/år }

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/039/003 – 100 hårda kapslar
EU/1/97/039/004 – 500 hårda kapslar

13. BATCH NUMMER

Lot {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

CYSTAGON 50 mg, hårda kapslar CYSTAGON 150 mg, hårda kapslar Cysteaminbitartrat (merkaptaminbitartrat)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa om den.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller farmaceut.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad är CYSTAGON och vad används det för?
2. Innan du använder CYSTAGON
3. Hur du använder CYSTAGON
4. Eventuella biverkningar
5. Hur CYSTAGON ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD ÄR CYSTAGON OCH VAD ANVÄNDS DET FÖR?

Cystinos är en ämnesomsättningssjukdom kallad ”nefropatisk cystinos” vilken kännetecknas av en onormal ackumulering av aminosyran cystin i olika organ i kroppen som njuren, ögat, muskler, bukspottkörteln och hjärnan. Cystinansamling orsakar njurskador och en överdriven utsöndring av glukos, proteiner och elektrolyter. Olika organ påverkas vid olika åldrar.

CYSTAGON förskrivs för att behandla denna ovanliga ärftliga sjukdom. CYSTAGON är ett läkemedel som reagerar med cystin och sänker cystinhalten i cellerna.

2. INNAN DU ANVÄNDER CYSTAGON

Använd inte CYSTAGON:

- om du -eller ditt barn- är allergisk (överkänslig) mot cysteaminbitartrat eller penicillamin eller något av övriga innehållsämnen i CYSTAGON.
- om du är gravid, detta är särskilt relevant under första trimestern.
- om du ammar.

Var särskilt försiktig med CYSTAGON:

- När din eller ditt barns sjukdom har bekräftats av leukocytcystinmätningar, ska behandlingen med CYSTAGON påbörjas så snart som möjligt.
- Ett fåtal fall av hudförändringar på armbågarna som små hårda klumpar har rapporterats hos barn som har behandlats med höga doser av olika cysteaminpreparat. Dessa hudförändringar förekom tillsammans med hudbristningar och benskadorna såsom frakturer och benmissbildningar, samt med översträckning i leder. Din läkare kan begära regelbundna läkarundersökningar och röntgenundersökningar av huden och skelettet för att kontrollera effekterna av läkemedlet. Undersök själv din eller ditt barns hud. Om några avvikelser uppkommer i hud eller ben, kontakta din läkare omedelbart.
- Din läkare kan begära att regelbundet kontrollera blodcellsantalet.
- CYSTAGON har inte visats kunna förhindra ansamling av cystinkristaller i ögat. Om cysteamindroppar har använts i ögonen skall denna behandling fortsätta.

- Till skillnad från fosfocysteamin, en annan aktiv substans liknande cysteaminbitartrat, innehåller CYSTAGON inte fosfat. Om du redan behandlas med fosfattillskott, kan denna dos behöva ändras vid övergång från fosfocysteamin till CYSTAGON.
- För att undvika risk för att kapseln hamnar i luftstrupen, ska kapslarna inte ges till barn under ca 6 år.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Intag av CYSTAGON med mat och dryck:

För barn under cirka 6 år kan de hårda kapslarna öppnas och innehållet strös på maten (t ex mjölk, potatis eller stärkelsebaserad mat) eller blandas i modersmjölkersättning. Blanda inte med sura drycker t ex apelsinjuice. Fråga behandlande läkare om fullständiga instruktioner.

Graviditet

Du skall inte använda CYSTAGON om du är gravid. Ta kontakt med din läkare om du planerar att bli gravid.

Amning

CYSTAGON skall inte användas om man ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

CYSTAGON kan orsaka viss dåsigheit. När behandlingen inleds, bör du eller ditt barn inte delta i riskfyllda aktiviteter, innan effekterna av läkemedlet är kända.

3. HUR DU ANVÄNDER CYSTAGON

Använd alltid CYSTAGON enligt din eller ditt barns läkares anvisningar. Rådfråga din läkare om du är osäker.

Dosen CYSTAGON som förskrivs till dig eller ditt barn beror på din eller ditt barns ålder och kroppsvikt.

För barn upp till 12 år, baseras dosen på kroppsstorleken (ytan), den vanliga dosen är 1,30 g/m² kroppsyta per dag.

För patienter över 12 år och med en vikt över 50 kg, är den vanliga dosen 2 g/dag.

Den vanliga dosen skall inte i något fall överstiga 1,95 g/m²/dag.

CYSTAGON ska enbart tas eller ges via munnen och exakt enligt din eller ditt barns läkares instruktioner. För att CYSTAGON ska ge rätt effekt, var noga med följande:

- Följ läkares instruktioner noga. Öka eller minska inte dosen av läkemedlet utan din läkares medgivande.
- Hårda kapslar skall inte ges till barn yngre än cirka 6 år, då de kan ha svårigheter att svälja dem och kan kvävas. För barn under cirka 6 år kan hårda kapslarna öppnas och innehållet strös på maten (t ex mjölk, potatis eller stärkelsebaserad mat) eller blandas i modersmjölkersättning. Blanda inte med sura drycker t ex apelsinjuice. Fråga behandlande läkare om fullständiga instruktioner.
- Din eller ditt barns behandling kan bestå av, förutom CYSTAGON, bland annat av kosttillskott för att ersätta viktiga salter som förloras i urinen. Det är viktigt att dessa tillskott intages exakt enligt instruktionerna. Om flera doser av tillskotten missas eller om svaghet eller slöhet inträder skall behandlande läkare kontaktas.
- Regelbundna blodprov för att mäta halten cystin i vita blodkroppar är nödvändiga för att kunna bestämma den korrekta dosen av CYSTAGON. Den behandlande läkaren arrangerar dessa provtagningar liksom provtagningar för att bestämma halten av kroppens viktiga salter i blod och urin. Därigenom kan din eller ditt barns läkare korrekt beräkna dosen av dessa tillskottsämnen.

CYSTAGON ska tas 4 gånger per dag, var 6:e timme, helst direkt efter eller tillsammans med föda. Det är viktigt att ta dosen så nära var 6:e timme som möjligt.

Behandling med CYSTAGON är livslång, enligt instruktioner från behandlande läkare.

Om du har tagit för stor mängd av CYSTAGON

Kontakta din eller ditt barns läkare eller sjukhusets akutmottagning omedelbart om mer läkemedel än vad som föreskrivits har intagits eller vid slöhet.

Om du har glömt att ta CYSTAGON

Om en dos av läkemedlet missas, ska läkemedlet tas så snart som möjligt. Om mindre än två timmar återstår till nästa dos så hoppa över den missade dosen och återgå till vanliga medicintider. Tag inte en dubbel dos för att kompensera för en missad dos.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan CYSTAGON orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

CYSTAGON kan orsaka dåsighet eller medföra att individen blir mindre vaksam än vanligt. Försäkra dig om att du vet hur du eller ditt barn reagerar på läkemedlet innan ni utför en aktivitet som kräver full uppmärksamhet.

Följande biverkningar rapporterades: mycket vanlig (inträffade hos minst en av 10 patienter), vanlig (inträffade hos minst en av 100 patienter), mindre vanlig (inträffade hos minst en av 1000 patienter), ovanlig (inträffade hos minst en av 10 000 patienter), mycket ovanlig (inträffade hos minst en av 100 000 patienter).

- Mycket vanliga: Kräkning, illamående, diarré, aptitlöshet, feber och sömnhet.
- Vanliga: Buksmärta eller obehag, dålig andedräkt och kroppslukt, hudutslag, magtarmkatarr, trötthet, huvudvärk, encefalopati (hjärnsjukdom)samt onormala resultat av leverfunktionstest.
- Mindre vanliga: Hudbristningar, hudförändringar (små hårda klumpar på armbågarna), översträckning i lederna, bensmärta, benfraktur, skolios (krökning av ryggraden), benmissbildningar och bräcklighet, missfärgning av hår, allvarlig allergisk reaktion, dåsighet, krampanfall, nervositet, hallucinationer, minskning av antalet av vita blodkroppar, sår i mag- och tarmkanalen som yttrar sig som blödning i mag-tarmkanalen samt njurpåverkan som yttrar sig som svullnad av extremiteter och viktökning.

Eftersom vissa av ovannämnda biverkningar är allvarliga bör man be sin egen eller barnets läkare att förklara eventuella varningssignaler.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR CYSTAGON SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C. Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är cysteaminbitartrat (merkaptaminbitartrat). En hård kapsel CYSTAGON 50 mg innehåller cysteamin (som merkaptaminbitartrat). En hård kapsel CYSTAGON 150 mg innehåller cysteamin (som merkaptaminbitartrat).
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, pregelatiniserad stärkelse, magnesiumstearat/natriumlaurylsulfat, kolloidal kiseldioxid, kroskarmellosnatrium, kapselhölje: gelatin, titandioxid, svart bläck på hårda kapslar (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Hårda kapslar

- Cystagon 50 mg: vita, ogenomskinliga hårda kapslar märkta CYSTA 50 på nederdelen och MYLAN på överdelen. Burkar med 100 eller 500 hårda kapslar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.
- Cystagon 150 mg: vita, ogenomskinliga hårda kapslar märkta CYSTAGON 150 på nederdelen och MYLAN på överdelen. Burkar med 100 eller 500 hårda kapslar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

Tillverkare

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

eller

Orphan Europe SARL
Eco River Parc
30, rue des Peupliers
F-92000 Nanterre
Frankrike

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

Belgique/België/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Švedija

България

Orphan Europe SARL
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58
Франция

Luxembourg/Luxemburg

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36
Belgique/Belgien

Česká republika

Orphan Europe SARL
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francie

Danmark

Recordati AB.
Tlf : +46 8 545 80 230
Sverige

Deutschland

Orphan Europe (Germany) GmbH
Tel: +49 731 140 554 0

Eesti

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Rootsi

Ελλάδα

Orphan Europe SARL
Τηλ: +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

España

Orphan Europe S.L.U.
Tel: + 34 91 659 28 90

France

Orphan Europe SARL
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Hrvatska

Orphan Europe SARL
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francuska

Ireland

Orphan Europe SARL
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
France

Ísland

Recordati AB.
Simi:+46 8 545 80 230
Svíþjóð

Italia

Orphan Europe (Italy) Srl
Tel: +39 02 487 87 173

Κύπρος

Orphan Europe SARL
Τηλ : +33 1 47 73 64 58

Magyarország

Orphan Europe SARL
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franciaország

Malta

Orphan Europe SARL
Tel: +33 1 47 73 64 58
Francia

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

Recordati AB.
Tlf : +46 8 545 80 230
Sverige

Österreich

Orphan Europe (Germany) GmbH
Tel: +49 731 140 554 0
Deutschland

Polska

Orphan Europe SARL
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francja

Portugal

Jaba Recordati S.A.
Tel: +351 21 432 95 00

România

Orphan Europe SARL
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franța

Slovenija

Orphan Europe SARL
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francija

Slovenská republika

Orphan Europe SARL
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francúzsko

Suomi/Finland

Recordati AB.
Puh/Tel : +46 8 545 80 230
Sverige

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

Γαλλία

Latvija

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Zviedrija

United Kingdom

Orphan Europe (UK) Ltd.

Tel: +44 (0)1491 414333

Denna bipacksedel godkändes senast den