

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CYSTAGON 50 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 50 mg mercaptaminum (jako mercaptamini bitartras)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Bílá, matná tvrdá tobolka s nápisem CYSTA 50 na spodní části tobolky a s nápisem RECORDATI RARE DISEASES na svrchní části tobolky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

CYSTAGON je indikován k léčbě prokázané nefropatické cystinózy. Merkaptamin snižuje akumulaci cystinu v některých buňkách (např. v leukocytech, svalových a jaterních buňkách) u pacientů s nefropatickou cystinózou. Pokud je léčba zahájena včas, merkaptamin oddálí rozvoj selhání ledvin.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem CYSTAGON se má zahájit pod dohledem lékaře se zkušenostmi v léčbě cystinózy.

Cílem léčby je udržet hladiny cystinu v leukocytech pod 1 nmol hemicystinu/mg proteinu. Hladiny cystinu v leukocytech mají být proto monitorovány za účelem úpravy dávky. Hladiny cystinu v leukocytech se mají měřit po 5-6 hodinách po dávce a při zahájení léčby se mají často kontrolovat (např. měsíčně) a dále každé 3-4 měsíce při stabilní dávce přípravku.

- *Děti do 12 let*, dávkování přípravku CYSTAGON se vypočte podle tělesného povrchu ($\text{g/m}^2/\text{den}$). Doporučená dávka je $1,30 \text{ g/m}^2/\text{den}$ volné báze rozdělená do čtyř denních dávek.
- *Pacienti starší 12 let a vážící více než 50 kg*, doporučená dávka přípravku CYSTAGON je 2 g/den , rozdělená do čtyř denních dávek.

Zahajovací dávky mají být $1/4$ až $1/6$ očekávané udržovací dávky. Tyto dávky se postupně zvyšují po 4-6 týdnech, aby se zabránilo intoleranci. Dávka se má zvýšit, pokud je přiměřená tolerance a hladina cystinu v leukocytech přetrvává >1 nmol hemicystinu/mg proteinu. Maximální dávka přípravku CYSTAGON používaná v klinických studiích byla $1,95 \text{ g/m}^2/\text{den}$.

Používání dávek vyšších než $1,95 \text{ g/m}^2/\text{den}$ se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Tolerance merkaptaminu při trávení se zlepšuje, pokud se podává hned po jídle nebo s jídlem.

U dětí s rizikem vdechnutí, které jsou ve věku 6 let nebo mladší, se tvrdé tobolky mají otevřít a jejich obsah se rozmíchá s jídlem. Zkušenosti ukazují, že vhodnými potravinami pro smíchání s práškem jsou mléko, brambory a další škrobové výrobky. Obecně je však vhodné se vystríhat kyselých nápojů, jako je pomerančová šťáva, jelikož prášek se nerozmíchá dobře a může precipitovat.

Dialyzovaní pacienti a pacienti po transplantaci:

Zkušenosti ukazují, že příležitostně jsou některé formy merkaptaminu u dialyzovaných pacientů méně tolerovány (tzn., že vedou k více nežádoucím účinkům). U těchto pacientů se doporučuje pečlivé monitorování hladin cystinu v leukocytech.

Pacienti s jaterní insuficiencí:

Úprava dávky není obvykle nutná, hladiny cystinu v leukocytech se však mají monitorovat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli z pomocných látek uvedených v bodě 6.1. Používání přípravku CYSTAGON je kontraindikováno během kojení. CYSTAGON nesmí být používán v těhotenství, zejména v prvním trimestru, pokud to není nezbytně nutné (viz bod 4.6 a bod 5.3), protože je u zvířat teratogenní.

CYSTAGON je kontraindikován u pacientů, u kterých došlo k rozvoji přecitlivělosti na penicilamin.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba přípravkem CYSTAGON musí být zahájena ihned po potvrzení diagnózy nefropatické cystinózy, aby byl zajištěn maximální přínos této léčby.

Nefropatická cystinóza musí být diagnostikována na základě klinických příznaků i biochemických nálezů (stanovení cystinu v leukocytech).

U dětí léčených vysokými dávkami různých merkaptaminových přípravků (merkaptamin chlorhydrát nebo merkaptamin nebo merkaptamin bitartrát), většinou přesahujícími maximální dávku 1,95 g/m²/den, byly popsány případy Ehlers-Danlosova syndromu a vaskulárních obtíží na loktech. Tyto kožní léze se vyskytovaly spolu s vaskulární proliferací, kožními striemi a kostními lézemi. Doporučuje se proto pravidelně kontrolovat pokožku a zařadit nezbytné RTG vyšetření kostí. Doporučuje se rovněž, aby pacienti nebo jejich rodiče sami vyšetřovali pokožku léčeného pacienta. Jestliže se objeví nějaké podobné kožní nebo kostní abnormality, doporučuje se dávku přípravku CYSTAGON snížit.

Používání dávek vyšších než 1,95 g/m²/den se nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.8).

Doporučuje se pravidelně sledovat krevní obraz.

Nebylo prokázáno, že perorální merkaptamin zabrání ukládání krystalů cystinu v oku. Proto, pokud se za tímto účelem používá oční roztok merkaptaminu, v jeho užívání se má pokračovat.

Na rozdíl od fosfomerkaptaminu, CYSTAGON neobsahuje fosfát. Většina pacientů již dostává doplňky s fosfátem a jejich dávku může být zapotřebí upravit v případech, kdy CYSTAGON nahradí fosfomerkaptamin.

Intaktní CYSTAGON tvrdé tobolky se nemají podávat dětem mladším přibližně 6 let vzhledem k riziku vdechnutí (viz bod 4.2).

Nepolykejte nádobku s desikantem, která se nachází v lahvičce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Nebyly studovány interakce s jinými léky. CYSTAGON lze podávat spolu se substitucí elektrolyty a minerály, která je potřebná pro léčbu Fanconioho syndromu, i s vitamínem D a hormony štítné žlázy. U některých pacientů byl používán společně indometacin a CYSTAGON. U pacientů po transplantaci ledvin byla spolu s merkaptaminem používána i antirejekční léčba.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání merkaptamin hydrogentartarátu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, včetně teratogeneze (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Vliv těhotenství na neléčenou cystinózu rovněž není znám.

CYSTAGON proto nemá být používán v těhotenství, zejména v prvním trimestru, pokud to není nezbytně nutné.

Pokud je zjištěno nebo plánováno těhotenství, musí se léčba opět pečlivě zvážit a pacientka musí být poučena o možných teratogenních rizicích merkaptaminu.

Kojení

Vylučování přípravku CYSTAGON do mateřského mléka není známé. Vzhledem k výsledkům studií na zvířatech u laktujících matek a novorozenců (viz bod 5.3) je u žen užívajících přípravek CYSTAGON kojení kontraindikováno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

CYSTAGON má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

CYSTAGON může způsobovat únavu. Při zahájení léčby se pacienti mají vyvarovat potenciálně nebezpečných činností, dokud nebudou známy účinky léčivého přípravku.

4.8 Nežádoucí účinky

U přibližně 35 % pacientů lze očekávat nežádoucí účinky. Ty se týkají zejména gastrointestinálního traktu a centrálního nervového systému. Pokud k nim dojde při zahájení léčby merkaptaminem, může být pro zlepšení snášenlivosti vhodné dočasné přerušování léčby a postupné nasazování léku.

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky seřazené podle orgánových tříd a frekvence. Frekvence je definována jako velmi časté ($> 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde	<i>Časté:</i> patologické hodnoty funkčních jaterních testů
Poruchy krve a lymfatického systému	<i>Méně časté:</i> leukopenie
Poruchy nervového systému	<i>Časté:</i> bolesti hlavy, encefalopatie <i>Méně časté:</i> somnolence, křeče
Gastrointestinální poruchy	<i>Velmi časté:</i> zvracení, nevolnost, průjem <i>Časté:</i> bolesti břicha, zápach dechu, dyspepsie, gastroenteritida <i>Méně časté:</i> gastrointestinální vředy
Poruchy ledvin a močových cest	<i>Méně časté:</i> nefrotický syndrom
Poruchy kůže a podkoží	<i>Časté:</i> abnormální pach kůže, vyrážka <i>Méně časté:</i> změny zbarvení vlasů, kožní strie, fragilita kůže (moluskuloidní pseudotumor na loktech)
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně	<i>Méně časté:</i> hyperextenze kloubů, bolesti dolních končetin, genu valgum, osteopenie, kompresivní fraktura, skolióza

Poruchy metabolismu a výživy	<i>Velmi časté: anorexie</i>
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	<i>Velmi časté: letargie, pyrexie Časté: Astenie</i>
Poruchy imunitního systému	<i>Méně časté: anafylaktická reakce</i>
Psychiatrické poruchy	<i>Méně časté: nervozita, halucinace</i>

Byly hlášeny případy nefrotického syndromu v období do 6 měsíců po zahájení léčby s rychlým uzdravením po vysazení léčby. V některých případech histologické vyšetření prokázalo membranózní glomerulární nefritidu ledvinného alotransplantátu a hypersenzitivní intersticiální nefritidu.

U dětí chronicky léčených vysokými dávkami různých merkaptaminových přípravků (merkaptamin chlorhydrát nebo merkaptamin nebo merkaptamin bitartrát), většinou přesahujícími maximální dávku 1.95 g/m²/den, byly popsány případy Ehlers-Danlosova syndromu na loktech.

V některých případech se tyto kožní léze vyskytovaly spolu s vaskulární proliferací, kožními striemi a kostními lézemi, které byly poprvé zjištěny při RTG vyšetření. U kostních poruch se jednalo o genu valgum, bolesti dolních končetin, hyperextenzi kloubů, osteopenii, kompresivní fraktury a skoliózu. V případech, kdy bylo provedeno histopatologické vyšetření kůže, naznačily výsledky angioendoteliomatózu.

Jeden pacient poté zemřel na akutní mozkovou ischemii se zřetelnou vaskulopatií.

U některých pacientů došlo po snížení dávky přípravku CYSTAGON k regresi kožních projevů.

Předpokládá se, že mechanismus účinku merkaptanu spočívá v zásahu do zkřížení kolagenních vláken (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování merkaptaminem může způsobit progresivní letargii.

Pokud dojde k předávkování, musí být náležitě podporován dýchací a kardiovaskulární systém. Není známo žádné specifické antidotum. Není známo, zda se merkaptamin odstraní hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva, kód ATC kód: A16AA04.

Normální jedinci a heterozygoti s cystinózou mají hladiny cystinu v leukocytech < 0,2 a obvykle pod, 1 nmol hemicystinu/mg proteinu. Jedinci s nefropatickou cystinózou mají zvýšenou hladinu cystinu v leukocytech nad 2 nmol hemicystinu/mg proteinu.

Merkaptamin reaguje s cystinem za tvorby směsi disulfidu merkaptaminu a cysteinu. Smíchaný disulfid je pak vyneseno z lysosomů pomocí intaktního lysinového transportního systému. Pokles hladin cystinu v leukocytech je korelován s plazmatickou koncentrací merkaptaminu během 6 hodin po podání přípravku CYSTAGON.

Hladina cystinu v leukocytech dosahuje svého minima (průměrná hodnota (\pm SD): $1,8 \pm 0,8$ hod.) o něco později než vrcholová plazmatická hladina merkaptaminu (průměrná hodnota (\pm SD): $1,4 \pm 0,4$ hod.) a vrací se na výchozí hodnotu, když plazmatická koncentrace merkaptaminu za 6 hodin po podání dávky klesne.

V jedné klinické studii byly výchozí hladiny cystinu v leukocytech $3,73$ (rozptyl $0,13 - 19,8$) nmol hemicystinu/mg proteinu a při dávkách merkaptaminu v rozmezí $1,3 - 1,95$ g/m²/den zůstávaly blízko 1 nmol hemicystinu/mg proteinu.

V dřívější studii bylo 94 dětí s nefropatickou cystinózou léčeno zvyšujícími se dávkami merkaptaminu s cílem dosáhnout hladiny cystinu v leukocytech pod 2 nmol hemicystinu/mg proteinu za $5 - 6$ hodin po podání dávky léku a porovnat výsledky léčby s historickou kontrolní skupinou 17 dětí léčených placebem. Hlavní parametry účinnosti byly kreatinin v séru a vypočítaná clearance kreatininu a růst (výška). Průměrná dosažená hladina cystinu v leukocytech během léčby byla $1,7 \pm 0,2$ nmol hemicystinu/mg proteinu. U pacientů léčených merkaptaminem přetrvávala v čase glomerulární funkce. Oproti tomu u pacientů léčených placebem došlo k postupnému vzestupu sérového kreatininu. U léčených pacientů se udržoval růst v porovnání s neléčenými. Rychlost růstu však nerostla natolik, aby umožnila pacientům dosáhnout normálních hodnot pro jejich věk. Léčba neovlivnila tubulární funkci ledvin. Ve dvou dalších studiích byly prokázány obdobné výsledky.

Ve všech studiích byla odpověď pacientů lepší, pokud byla léčba zahájena v časném věku při dobré funkci ledvin.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po jednorázové dávce merkaptamin hydrogenu-tartarátu ekvivalentní $1,05$ g volné báze merkaptaminu zdravým dobrovolníkům byly průměrné (\pm SD) hladiny doby k dosažení vrcholové hladiny $1,4$ ($\pm 0,5$ hod.) a vrcholové plazmatické koncentrace $4,0$ ($\pm 1,0$) μ g/ml. U pacientů v ustáleném stavu byly tyto hodnoty $1,4$ ($\pm 0,4$) hod., resp. $2,6$ ($\pm 0,9$) μ g/ml, a to po dávkách v rozmezí $225 - 550$ mg. Merkaptamin hydrogentartarát (CYSTAGON) je bioekvivalentní s merkaptamin hydrochloridem a fosfomerktaminem.

Vazba merkaptaminu na plazmatické bílkoviny *in vitro*, což je hlavně na albumin, je nezávislá na plazmatické koncentraci léku v jeho terapeutickém rozmezí a její průměrná hodnota (\pm SD) je $54,1$ % ($\pm 1,5$). Vazba na plazmatické bílkoviny u pacientů v ustáleném stavu je obdobná: za $1,5$ hodiny po podání dávky je $53,1$ % ($\pm 3,6$) a za 6 hodin $51,1$ % ($\pm 4,5$).

Ve farmakokinetické studii provedené u 24 zdravých dobrovolníků během 24 hodin byl průměrný odhad (\pm SD) terminálního poločasu eliminace $4,8$ ($\pm 1,8$) hod.

U 4 pacientů bylo prokázáno, že vylučování nezměněného merkaptaminu do moči kolísá mezi $0,3$ % a $1,7$ % celkové denní dávky. Většina merkaptaminu se vylučuje jako sulfát.

Velmi omezené údaje ukazují, že farmakokinetické parametry merkaptaminu nemusí být významně změněny u pacientů s mírnou až středně těžkou renální insuficiencí. Nejsou k dispozici informace o pacientech s těžkou renální insuficiencí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Byly provedeny studie genotoxicity: i když byla popsána v publikovaných studiích používajících merkaptamin indukce chromozomálních aberací v kulturách eukaryotických buněčných linií, specifické studie s merkaptamin hydrogentartarátem neprokázaly žádné mutagenní účinky v Amesově testu ani klastogenní účinek v myším mikronukleárním testu.

Reprodukční studie prokázaly embryofetotoxické účinky (resorpce a postimplantační ztráty) u potkanů při dávce 100 mg/kg/den a u králíků, kterým byl podáván merkaptamin v dávce 50 mg/kg/den.

Teratogenní účinky byly popsány u potkanů, kterým byl podáván merkaptamin v období organogeneze v dávce 100 mg/kg/den.

Tato dávka je ekvivalentní dávce 0,6 g/m²/den u potkana, což je méně než polovina klinické udržovací dávky merkaptaminu, tj. 1,30 g/m²/den. Pokles fertility byl pozorován u potkanů při dávce 375 mg/kg/den, což je dávka, při které došlo ke zpomalení váhového přírůstku. Při této dávce byl rovněž snížen váhový přírůstek a přežívání potomků v době laktace. Vysoké dávky merkaptaminu zhoršují schopnost laktujících matek krmit svá mláďata. Jednorázové dávky léku inhibují u zvířat sekreci prolaktinu. Podávání merkaptaminu novorozeným potkanům indukovalo katarakty.

Vysoké dávky merkaptaminu, ať už podávané perorálně nebo parenterálně, vyvolaly duodenální vředy u potkanů a myši, avšak nikoliv u opic. Experimentální podávání léku vede k depleci somatostatinu u některých zvířecích druhů. Důsledek tohoto jevu při klinickém používání léku není znám. S přípravkem CYSTAGON nebyly prováděny žádné kancerogenní studie.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

mikrokrytalická celulóza,
předbobtnalý škrob,
magnesium-stearát/natrium-lauryl-sulfát,
koloidní bezvodý oxid křemičitý,
sodná sůl kroskarmelosy

Obal tobolky:

želatina,
oxid titaničitý,
černý inkoust na tvrdé tobolky obsahující E172

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvičky z HDPE se 100 a 500 tvrdými tobolkami. V lahvičce je vysoušecí jednotka obsahující granule aktivního uhlí a silikagel.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Neuplatňuje se

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francie

8. REGISTRACNÍ ČÍSLA

EU/1/97/039/001 (100 tvrdých tobolek v lahvičce), EU/1/97/039/002 (500 tvrdých tobolek v lahvičce).

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. června 1997
Datum posledního prodloužení registrace: 23. června 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CYSTAGON 150 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 150 mg mercaptaminum (jako mercaptamini bitartras)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Bílá, matná tvrdá tobolka s nápisem CYSTAGON 150 na spodní části tobolky a s nápisem RECORDATI RARE DISEASES na svrchní části tobolky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

CYSTAGON je indikován k léčbě prokázané nefropatické cystinózy. Merkaptamin snižuje akumulaci cystinu v některých buňkách (např. v leukocytech, svalových a jaterních buňkách) u pacientů s nefropatickou cystinózou. Pokud je léčba zahájena včas, merkaptamin oddálí rozvoj selhání ledvin.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem CYSTAGON se má zahájit pod dohledem lékaře se zkušenostmi v léčbě cystinózy.

Cílem léčby je udržet hladiny cystinu v leukocytech pod 1 nmol hemicystinu/mg proteinu. Hladiny cystinu v leukocytech mají být proto monitorovány za účelem úpravy dávky. Hladiny cystinu v leukocytech se mají měřit po 5-6 hodinách po dávce a při zahájení léčby se mají často kontrolovat (např. měsíčně) a dále každé 3-4 měsíce při stabilní dávce přípravku.

- *Děti do 12 let*, dávkování přípravku CYSTAGON se vypočte podle tělesného povrchu ($\text{g}/\text{m}^2/\text{den}$). Doporučená dávka je $1,30 \text{ g}/\text{m}^2/\text{den}$ volné báze rozdělená do čtyř denních dávek.
- *Pacienti starší 12 let a vážící více než 50 kg*, doporučená dávka přípravku CYSTAGON je $2 \text{ g}/\text{den}$, rozdělená do čtyř denních dávek.

Zahajovací dávky mají být $1/4$ až $1/6$ očekávané udržovací dávky. Tyto dávky se postupně zvyšují po 4-6 týdnech, aby se zabránilo intoleranci. Dávka se má zvýšit, pokud je přiměřená tolerance a hladina cystinu v leukocytech přetrvává >1 nmol hemicystinu/mg proteinu. Maximální dávka přípravku CYSTAGON používaná v klinických studiích byla $1,95 \text{ g}/\text{m}^2/\text{den}$.

Používání dávek vyšších než $1,95 \text{ g}/\text{m}^2/\text{den}$ se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Tolerance merkaptaminu při trávení se zlepšuje, pokud se podává hned po jídle nebo s jídlem.

U dětí s rizikem vdechnutí, které jsou ve věku 6 let nebo mladší, se tvrdé tobolky mají otevřít a jejich obsah se rozmíchá s jídlem při teplotě vhodné k jídlu. Zkušenosti ukazují, že vhodnými potravinami pro smíchání s práškem jsou mléko, brambory a další škrobové výrobky. Obecně je však vhodné se vystríhat kyselých nápojů, jako je pomerančová šťáva, jelikož prášek se nerozmíchá dobře a může precipitovat.

Dialyzovaní pacienti a pacienti po transplantaci:

Zkušenosti ukazují, že příležitostně jsou některé formy merkaptaminu u dialyzovaných pacientů méně tolerovány (tzn., že vedou k více nežádoucím účinkům). U těchto pacientů se doporučuje pečlivé monitorování hladin cystinu v leukocytech.

Pacienti s jaterní insuficiencí:

Úprava dávky není obvykle nutná, hladiny cystinu v leukocytech se však mají monitorovat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli z pomocných látek uvedených v bodě 6.1. Používání přípravku CYSTAGON je kontraindikováno během kojení. CYSTAGON nesmí být používán v těhotenství, zejména v prvním trimestru, pokud to není nezbytně nutné (viz bod 4.6 a bod 5.3), protože je u zvířat teratogenní.

CYSTAGON je kontraindikován u pacientů, u kterých došlo k rozvoji přecitlivělosti na penicilamin.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Léčba přípravkem CYSTAGON musí být zahájena ihned po potvrzení diagnózy nefropatické cystinózy, aby byl zajištěn maximální přínos této léčby.

Nefropatická cystinóza musí být diagnostikována na základě klinických příznaků i biochemických nálezů (stanovení cystinu v leukocytech).

U dětí léčených vysokými dávkami různých merkaptaminových přípravků (merkaptamin chlorhydrát nebo merkaptamin nebo merkaptamin bitartrát), většinou přesahujícími maximální dávku 1,95 g/m²/den, byly popsány případy Ehlers-Danlosova syndromu a vaskulárních obtíží na loktech. Tyto kožní léze se vyskytovaly spolu s vaskulární proliferací, kožními striemi a kostními lézemi. Doporučuje se proto pravidelně kontrolovat pokožku a zařadit nezbytné RTG vyšetření kostí. Doporučuje se rovněž, aby pacienti nebo jejich rodiče sami vyšetřovali pokožku léčeného pacienta. Jestliže se objeví nějaké podobné kožní nebo kostní abnormality, doporučuje se dávku přípravku CYSTAGON snížit.

Používání dávek vyšších než 1,95 g/m²den se nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.8).

Doporučuje se pravidelně sledovat krevní obraz.

Nebylo prokázáno, že perorální merkaptamin zabrání ukládání krystalů cystinu v oku. Proto, pokud se za tímto účelem používá oční roztok merkaptaminu, v jeho užívání se má pokračovat.

Na rozdíl od fosfomerktaminu, CYSTAGON neobsahuje fosfát. Většina pacientů již dostává doplňky s fosfátem a jejich dávku může být zapotřebí upravit v případech, kdy CYSTAGON nahradí fosfomerktamin.

Intaktní CYSTAGON tvrdé tobolky se nemají podávat dětem mladším přibližně 6 let vzhledem k riziku vdechnutí (viz bod 4.2 Dávkování a působ podání).

Nepolykejte nádobku s desikantem, která se nachází v lahvičce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Nebyly studovány interakce s jinými léky. CYSTAGON lze podávat spolu se substitucí elektrolyty a minerály, která je potřebná pro léčbu Fanconiho syndromu, i s vitamínem D a hormony štítné žlázy. U některých pacientů byl používán společně indometacin a CYSTAGON. U pacientů po transplantaci ledvin byla spolu s merkaptaminem používána i antirejekční léčba.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání merkaptamin hydrogentartarátu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, včetně teratogeneze (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Vliv těhotenství na neléčenou cystinózu rovněž není znám.

CYSTAGON proto nemá být používán v těhotenství, zejména v prvním trimestru, pokud to není nezbytně nutné.

Pokud je zjištěno nebo plánováno těhotenství, musí se léčba opět pečlivě zvážit a pacientka musí být poučena o možných teratogenních rizicích merkaptaminu.

Kojení

Vylučování přípravku CYSTAGON do mateřského mléka není známé. Vzhledem k výsledkům studií na zvířatech u laktujících matek a novorozenců (viz bod 5.3) je u žen užívajících přípravek CYSTAGON kojení kontraindikováno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

CYSTAGON má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

CYSTAGON může způsobovat únavu. Při zahájení léčby se pacienti mají vyvarovat potenciálně nebezpečných činností, dokud nebudou známy účinky léčivého přípravku.

4.8 Nežádoucí účinky

U přibližně 35 % pacientů lze očekávat nežádoucí účinky. Ty se týkají zejména gastrointestinálního traktu a centrálního nervového systému. Pokud k nim dojde při zahájení léčby merkaptaminem, může být pro zlepšení snášenlivosti vhodné dočasné přerušení léčby a postupné nasazování léku.

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky seřazené podle orgánových tříd a frekvence. Frekvence je definována jako velmi časté ($> 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde	<i>Časté:</i> patologické hodnoty funkčních jaterních testů
Poruchy krve a lymfatického systému	<i>Méně časté:</i> leukopenie
Poruchy nervového systému	<i>Časté:</i> bolesti hlavy, encefalopatie <i>Méně časté:</i> somnolence, křeče
Gastrointestinální poruchy	<i>Velmi časté:</i> zvracení, nevolnost, průjem <i>Časté:</i> bolesti břicha, zápach dechu, dyspepsie, gastroenteritida <i>Méně časté:</i> gastrointestinální vředy
Poruchy ledvin a močových cest	<i>Méně časté:</i> nefrotický syndrom
Poruchy kůže a podkoží	<i>Časté:</i> abnormální pach kůže, vyrážka <i>Méně časté:</i> změny zbarvení vlasů, kožní strie, fragilita kůže (moluskuloidní pseudotumor na loktech)
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně	<i>Méně časté:</i> hyperextenze kloubů, bolesti dolních končetin, genu valgum, osteopenie, kompresivní fraktura, skolióza
Poruchy metabolismu a výživy	<i>Velmi časté:</i> anorexie

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	<i>Velmi časté:</i> letargie, pyrexie <i>Časté:</i> Astenie
Poruchy imunitního systému	<i>Méně časté:</i> anafylaktická reakce
Psychiatrické poruchy	<i>Méně časté:</i> nervozita, halucinace

Byly hlášeny případy nefrotického syndromu v období do 6 měsíců po zahájení léčby s rychlým uzdravením po vysazení léčby. V některých případech histologické vyšetření prokázalo membránózní glomerulární nefritidu ledvinného alotransplantátu a hypersenzitivní intersticiální nefritidu.

U dětí chronicky léčených vysokými dávkami různých merkaptaminových přípravků (merkaptamin chlorhydrát nebo merkaptamin nebo merkaptamin bitartrát), většinou přesahujícími maximální dávku 1.95 g/m²/den, bylo popsáno několik případů Ehlers-Danlosova syndromu a vaskulárních obtíží na loktech.

V některých případech se tyto kožní léze vyskytovaly spolu s vaskulární proliferací, kožními striemi a kostními lézemi, které byly poprvé zjištěny při RTG vyšetření. U kostních poruch se jednalo o genu valgum, bolesti dolních končetin, hyperextenzi kloubů, osteopenii, kompresivní fraktury a skoliózu. V případech, kdy bylo provedeno histopatologické vyšetření kůže, naznačily výsledky angioendoteliomatózu.

Jeden pacient poté zemřel na akutní mozkovou ischemii se zřetelnou vaskulopatií.

U některých pacientů došlo po snížení dávky přípravku CYSTAGON k regresi kožních projevů. Předpokládá se, že mechanismus účinku merkaptanu spočívá v zásahu do zkřížení kolagenních vláken (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování merkaptaminem může způsobit progresivní letargii.

Pokud dojde k předávkování, musí být náležitě podporován dýchací a kardiovaskulární systém. Není známo žádné specifické antidotum. Není známo, zda se merkaptamin odstraní hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva, kód ATC kód: A16AA04.

Normální jedinci a heterozygoti s cystinózou mají hladiny cystinu v leukocytech < 0,2 a obvykle pod 1 nmol hemicystinu/mg proteinu. Jedinci s nefropatickou cystinózou mají zvýšenou hladinu cystinu v leukocytech nad 2 nmol hemicystinu/mg proteinu.

Merkaptamin reaguje s cystinem za tvorby směsi disulfidu merkaptaminu a cysteinu. Smíchaný disulfid je pak vyneseno z lysosomů pomocí intaktního lysinového transportního systému. Pokles hladin cystinu v leukocytech je korelován s plazmatickou koncentrací merkaptaminu během 6 hodin po podání přípravku CYSTAGON.

Hladina cystinu v leukocytech dosahuje svého minima (průměrná hodnota (± SD): 1,8 ± 0,8 hod.) o něco později než vrcholová plazmatická hladina merkaptaminu (průměrná hodnota (± SD): 1,4 ± 0,4

hod.) a vrací se na výchozí hodnotu, když plazmatická koncentrace merkaptaminu za 6 hodin po podání dávky klesne.

V jedné klinické studii byly výchozí hladiny cystinu v leukocytech 3,73 (rozptyl 0,13 – 19,8) nmol hemicystinu/mg proteinu a při dávkách merkaptaminu v rozmezí 1,3 – 1,95 g/m²/den zůstávaly blízko 1 nmol hemicystinu/mg proteinu.

V dřívější studii bylo 94 dětí s nefropatickou cystinózou léčeno zvyšujícími se dávkami merkaptaminu s cílem dosáhnout hladiny cystinu v leukocytech pod 2 nmol hemicystinu/mg proteinu za 5 - 6 hodin po podání dávky léku a porovnat výsledky léčby s historickou kontrolní skupinou 17 dětí léčených placebem. Hlavní parametry účinnosti byly kreatinin v séru a vypočítaná clearance kreatininu a růst (výška). Průměrná dosažená hladina cystinu v leukocytech během léčby byla 1,7 ± 0,2 nmol hemicystinu/mg proteinu. U pacientů léčených merkaptaminem přetrvávala v čase glomerulární funkce. Oproti tomu u pacientů léčených placebem došlo k postupnému vzestupu sérového kreatininu. U léčených pacientů se udržoval růst v porovnání s neléčenými. Rychlost růstu však nerostla natolik, aby umožnila pacientům dosáhnout normálních hodnot pro jejich věk. Léčba neovlivnila tubulární funkci ledvin. Ve dvou dalších studiích byly prokázány obdobné výsledky.

Ve všech studiích byla odpověď pacientů lepší, pokud byla léčba zahájena v časném věku při dobré funkci ledvin.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po jednorázové dávce merkaptamin hydrogen-tartrátu ekvivalentní 1,05 g volné báze merkaptaminu zdravým dobrovolníkům byly průměrné (±SD) hladiny doby k dosažení vrcholové hladiny 1,4 (±0,5 hod.) a vrcholové plazmatické koncentrace 4,0 (±1,0) µg/ml. U pacientů v ustáleném stavu byly tyto hodnoty 1,4 (±0,4) hod., resp. 2,6 (±0,9) µg/ml, a to po dávkách v rozmezí 225 - 550 mg. Merkaptamin hydrogentartrát (CYSTAGON) je bioekvivalentní s merkaptamin hydrochloridem a fosfomerktaminem.

Vazba merkaptaminu na plazmatické bílkoviny *in vitro*, což je hlavně na albumin, je nezávislá na plazmatické koncentraci léku v jeho terapeutickém rozmezí a její průměrná hodnota (± SD) je 54,1 % (± 1,5). Vazba na plazmatické bílkoviny u pacientů v ustáleném stavu je obdobná: za 1,5 hodiny po podání dávky je 53,1 % (± 3,6) a za 6 hodin 51,1 % (± 4,5).

Ve farmakokinetické studii provedené u 24 zdravých dobrovolníků během 24 hodin byl průměrný odhad (± SD) terminálního poločasu eliminace 4,8 (± 1,8) hod.

U 4 pacientů bylo prokázáno, že vylučování nezměněného merkaptaminu do moči kolísá mezi 0,3 % a 1,7 % celkové denní dávky. Většina merkaptaminu se vylučuje jako sulfát..

Velmi omezené údaje ukazují, že farmakokinetické parametry merkaptaminu nemusí být významně změněny u pacientů s mírnou až středně těžkou renální insuficiencí. Nejsou k dispozici informace o pacientech s těžkou renální insuficiencí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Byly provedeny studie genotoxicity: i když byla popsána v publikovaných studiích používajících merkaptamin indukce chromozomálních aberací v kulturách eukaryotických buněčných linií, specifické studie s merkaptamin hydrogentartrátem neprokázaly žádné mutagení účinky v Amesově testu ani klastogenní účinek v myším mikronukleárním testu.

Reprodukční studie prokázaly embryofetotoxické účinky (resorpce a postimplantační ztráty) u potkanů při dávce 100 mg/kg/den a u králíků, kterým byl podáván merkaptamin v dávce 50 mg/kg/den. Teratogenní účinky byly popsány u potkanů, kterým byl podáván merkaptamin v období organogeneze v dávce 100 mg/kg/den.

Tato dávka je ekvivalentní dávce 0,6 g/m²/den u potkana, což je méně než polovina klinické udržovací dávky merkaptaminu, tj. 1,30 g/ m²/den. Pokles fertility byl pozorován u potkanů při dávce 375 mg/kg/den, což je dávka, při které došlo ke zpomalení váhového přírůstku. Při této dávce byl rovněž snížen váhový přírůstek a přežívání potomků v době laktace. Vysoké dávky merkaptaminu zhoršují schopnost laktujících matek krmit svá mláďata. Jednorázové dávky léku inhibují u zvířat sekreci prolaktinu. Podávání merkaptaminu novorozelým potkanům indukovalo katarakty.

Vysoké dávky merkaptaminu, ať už podávané perorálně nebo parenterálně, vyvolaly duodenální vředy u potkanů a myši, avšak nikoliv u opic. Experimentální podávání léku vede k depleci somatostatinu u některých zvířecích druhů. Důsledek tohoto jevu při klinickém používání léku není znám. S přípravkem CYSTAGON nebyly prováděny žádné kancerogenní studie.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

mikrokrytalická celulóza,
předbobtnalý škrob,
magnesium-stearát/natrium-lauryl-sulfát,
koloidní bezvodý oxid křemičitý,
sodná sůl kroskarmelosy

Obal tobolky:

želatina,
oxid titaničitý,
černý inkoust na tvrdé tobolky obsahující E172.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvičky z HDPE se 100 a 500 i tvrdými tobolkami. V lahvičce je vysoušecí jednotka obsahující granule aktivního uhlí a silikagel.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Neuplatňuje se

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/97/039/003 (100 tvrdých tobolek v lahvičce), EU/1/97/039/004 (500 tvrdých tobolek v lahvičce).

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. června 1997
Datum posledního prodloužení registrace: 23. června 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francie

nebo

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30, rue des Peupliers
F-92000 Nanterre
Francie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ OBAL CYSTAGON 50 mg x 100 tvrdé tobolky
VNĚJŠÍ OBAL CYSTAGON 50 mg x 500 tvrdé tobolky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CYSTAGON 50 mg tvrdé tobolky
Mercaptaminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 50 mg mercaptaminum (jako mercaptamini bitartras)

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 tvrdých tobolek (s vysoušecí jednotkou v lahvičce)
500 tvrdých tobolek (s vysoušecí jednotkou v lahvičce)

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte nádobku s desikantem, která se nachází v lahvičce

8. POUŽITELNOST

EXP {měsíc/rok}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C
Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/97/039/001 – 100 tvrdých tobolek
EU/1/97/039/002 – 500 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Šarže {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Cystagon 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ OBAL CYSTAGON 150 mg x 100 tvrdé tobolky
VNĚJŠÍ OBAL CYSTAGON 150 mg x 500 tvrdé tobolky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CYSTAGON 150 mg tvrdé tobolky
Mercaptaminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 150 mg mercaptaminum (jako mercaptamini bitartras)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 tvrdých tobolek (s vysoušecí jednotkou v lahvičce)
500 tvrdých tobolek (s vysoušecí jednotkou v lahvičce)

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte nádobku s desikantem, která se nachází v lahvičce

8. POUŽITELNOST

EXP {měsíc/rok}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad <25°C

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/97/039/003 – 100 tvrdých tobolek
EU/1/97/039/004 – 500 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Šarže {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Cystagon 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ LAHVIČKY PŘÍPRAVKU CYSTAGON 50 mg x 100 tvrdé tobolky
OZNAČENÍ LAHVIČKY PŘÍPRAVKU CYSTAGON 50 mg x 500 tvrdé tobolky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CYSTAGON 50 mg tvrdé tobolky
Mercaptaminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 50 mg mercaptaminum (jako mercaptamini bitartras)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

100 tvrdých tobolek (s vysoušecí jednotkou v lahvičce)
500 tvrdých tobolek (s vysoušecí jednotkou v lahvičce)

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte nádobku s desikantem, která se nachází v lahvičce

8. POUŽITELNOST

EXP {měsíc/rok}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad <25°C
Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/97/039/001 – 100 tvrdých tobolek
EU/1/97/039/002 – 500 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Šarže {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ LAHVIČKY PŘÍPRAVKU CYSTAGON 150 mg x 100 tvrdé tobolky
OZNAČENÍ LAHVIČKY PŘÍPRAVKU CYSTAGON 150 mg x 500 tvrdé tobolky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CYSTAGON 150 mg tvrdé tobolky
Mercaptaminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 150 mg mercaptaminum (jako mercaptamini bitartras)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

100 tvrdých tobolek (s vysoušecí jednotkou v lahvičce)
500 tvrdých tobolek (s vysoušecí jednotkou v lahvičce)

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte nádobku s desikantem, která se nachází v lahvičce

8. POUŽITELNOST

EXP {měsíc/rok}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C
Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/97/039/003 – 100 tvrdých tobolek
EU/1/97/039/004 – 500 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Šarže {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele
Cystagon 50 mg tvrdé tobolky
Cystagon 150 mg tvrdé tobolky
mercaptamini bitartras

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je CYSTAGON a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete CYSTAGON užívat
3. Jak se CYSTAGON užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak CYSTAGON uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je CYSTAGON a k čemu se používá

Cystinóza je metabolická choroba zvaná "nefropatická cystinóza", charakterizovaná abnormální akumulací aminokyseliny cystinu v různých orgánech, jako jsou ledviny, oči, svaly, slinivka a mozek. Hromadění cystinu způsobuje poškození ledvin a vylučování nadměrného množství glukózy, bílkovin a elektrolytů. V různém věku bývají postiženy různé orgány.

CYSTAGON je předepisován k léčbě této vzácné dědičné poruchy. CYSTAGON je lék, který raguje s cystinem a snižuje jeho hladinu v buňkách.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete CYSTAGON užívat

Neužívejte CYSTAGON :

- jestliže jste (nebo pokud je Vaše dítě) alergický/á na merkaptamin bitartarát, nebo na penicilamin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže jste těhotná, toto je obzvláště důležité během prvního trimestru
- jestliže kojíte

Upozornění a opatření

- Pokud byla u Vás nebo u Vašeho dítěte potvrzena porucha měřením hladiny leukocytového cystinu, musí léčba přípravkem CYSTAGON začít co nejdříve.
- U dětí léčených vysokými dávkami různých merkaptanových přípravků bylo popsáno několik případů kožních projevů na loktech, které vypadají jako malé tvrdé bulky. Tyto projevy se vyskytovaly společně s kožními pajizévkami a kostními projevy, jako jsou zlomeniny a deformace kostí a dále s uvolněním kloubů.
Váš lékař může požadovat pravidelné fyzikální a rentgenové vyšetření pokožky a kostí ke zjištění účinku tohoto léčivého přípravku. Doporučujeme, abyste si sami prohlíželi Vaši pokožku nebo pokožku Vašeho dítěte. Jestliže se objeví jakékoliv abnormality na pokožce nebo kostech, informujte prosím ihned Vašeho lékaře.
- Váš lékař může vyžadovat pravidelnou kontrolu počtu krvinek.

- Nebylo prokázáno, že přípravek CYSTAGON brání hromadění krystalů cystinu v oku. V případech, kdy se za tímto účelem používá oční roztok merkaptaminu, v jeho užívání musíte pokračovat.
- Na rozdíl od fosfomerktaminu, jiné léčivé látky podobné merkaptamin bitartarátu, CYSTAGON neobsahuje fosfát. Možná, že již dostáváte doplňky s fosfátem a jejich dávku může být zapotřebí změnit v případech, kdy CYSTAGON nahradí fosfomerktamin.
- K eliminaci rizika vdechnutí do plic by tobolky neměly být podávány dětem do věku zhruba 6 let
- Nepolykejte nádobku s desikantem, která se nachází v lahvičce

Další léčivé přípravky a přípravek CYSTAGON

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek CYSTAGON s jídlem a pitím

U dětí přibližně ve věku do 6 let, se tvrdé tobolky mohou otevřít a jejich obsah se rozmíchá s jídlem (např. s mlékem, brambory nebo dalšími škrobovitými výrobky) nebo se smíchá s dětskou výživou. Nepřidávejte prášek do kyselých nápojů, jako je pomerančová šťáva. Pro kompletní pokyny se obraťte na lékaře.

Těhotenství

Pokud jste těhotná, nesmíte užívat přípravek CYSTAGON. Pokud plánujete těhotenství, poraďte se se svým lékařem.

Kojení

CYSTAGON se nesmí používat v období kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

CYSTAGON může způsobovat určitou únavnost. Při zahájení léčby byste (případně Vaše dítě) neměli vykonávat žádné potenciálně nebezpečné aktivity, dokud Vám není dobře znám účinek léku.

3. Jak se přípravek CYSTAGON užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo podle lékaře Vašeho dítěte.

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Dávka přípravku CYSTAGON předepsaná pro Vás nebo pro Vaše dítě závisí na Vašem věku nebo na věku Vašeho dítěte a na Vaší tělesné hmotnosti nebo tělesné hmotnosti Vašeho dítěte.

U dětí ve věku do 12 let se dávka určí podle jejich tělesného povrchu, obvyklá dávka činí 1,30 g/m² tělesného povrchu za den.

U pacientů starších 12 let a vážících více než 50 kg je obvyklá dávka 2 g denně.

V žádném případě nesmí obvyklá dávka překročit 1,95 g/m²/den.

CYSTAGON se podává pouze ústy a přesně podle pokynů Vašeho lékaře. Pro to, aby CYSTAGON účinkoval správně, musíte udělat následující:

- Dodržujte přesně pokyny Vašeho lékaře. Nezvyšujte ani nesnižujte dávku léku bez souhlasu Vašeho lékaře.
- Tvrdé tobolky se nemají podávat dětem do věku přibližně 6 let, protože nemusí umět je spolknout a mohly by se dusit. U dětí přibližně do věku 6 let se tvrdé tobolky mohou otevřít a jejich obsah se rozmíchá s jídlem (např. s mlékem, brambory nebo dalšími škrobovitými výrobky) nebo se smíchá s dětskou výživou. Nepřidávejte prášek do kyselých nápojů, jako je pomerančová šťáva. Pro kompletní pokyny se obraťte na lékaře.
- K lékům, které kromě přípravku CYSTAGON užíváte, případně užívá Vaše dítě, může patřit jeden nebo více doplňků používaných za účelem náhrady významných minerálů, které se ztrácejí ledvinami. Je důležité užívat tyto doplňky přesně podle pokynů. Pokud se vynechá několik dávek těchto doplňků, případně pokud se objeví slabost nebo únava, poraďte se s lékařem.
- Pravidelná vyšetření krve, pomocí kterých se stanoví množství cystinu v bílých krvinkách, jsou nezbytná jako pomoc pro stanovení správné dávky přípravku CYSTAGON. Váš lékař nebo

lékař Vašeho dítěte zajistí provedení těchto vyšetření. Pravidelná vyšetření krve a moče ke stanovení hladin důležitých minerálů v těle jsou rovněž nezbytná k tomu, aby pomohly Vašemu lékaři nebo lékaři Vašeho dítěte přesně upravit dávky těchto doplňků.

CYSTAGON se užívá 4x denně, každých 6 hodin, přednostně hned po jídle nebo s jídlem. Je důležité užívat dávky každých 6 hodin, a to co možná nejpravidelněji.

V léčbě přípravkem CYSTAGON se má pokračovat po neurčitou dobu, podle pokynů Vašeho lékaře.

Jestliže jste užil(a) více přípravku CYSTAGON, než jste měl(a):

Pokud jste si vzal(a) nebo Vaše dítě si vzalo větší množství léku než bylo předepsáno, případně pokud se objeví ospalost, obraťte se ihned na Vašeho lékaře nebo na lékaře Vašeho dítěte, případně na pohotovostní službu v nemocnici.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek CYSTAGON:

Pokud se vynechá dávka léku, má se vzít co nejdříve. Pokud to však je v období dvou hodin do příští dávky, chybějící dávku si již neberte a vraťte se k pravidelnému dávkovacímu režimu. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

CYSTAGON může u některých lidí způsobovat ospalost nebo menší bdělost než normálně. Ujistěte se, že víte, jak reagujete, příp. jak reaguje Vaše dítě na tento lék předtím než budete vykonávat jakoukoliv činnost, která by mohla být nebezpečná, pokud nejste pozorní.

Hlášeny byly níže uvedené nežádoucí účinky: Velmi časté (vyskytující se alespoň u jednoho z 10 pacientů), časté (vyskytující se alespoň u jednoho ze 100 pacientů), méně časté (vyskytující se alespoň u jednoho z 1 000 pacientů), vzácné (vyskytující se alespoň u jednoho z 10 000 pacientů), velmi vzácné (vyskytující se alespoň u jednoho z 100 000 pacientů)

- Velmi časté zvracení, nevolnost, průjem, ztráta chuti k jídlu, horečka a ospalost.
- Časté bolesti břicha nebo nepříjemné pocity v břiše, nepříjemný zápach dechu nebo těla, kožní vyrážka, zánět žaludku a střev, únava, bolesti hlavy, encefalopatie (poruchy funkce mozku) a poruchy funkčních jaterních testů při laboratorním vyšetření.
- Méně časté kožní pajizévký, kožní projevy (malé tvrdé bulky na loktech), uvolnění kloubů, bolesti dolních končetin, zlomeniny kostí, skolióza (vybočení páteře), deformace kostí a zvýšená křehkost kostí, poruchy zbarvení vlasů, závažné reakce z přecitlivělosti (alergie), spavost, záchvaty, nervozita, halucinace, pokles počtu bílých krvinek, vředy v zažívacím systému, které se projeví krvácením do zažívacího traktu a účinek léku na ledviny, který se projevil otoky končetin a váhovým přírůstkem.

Protože některé z těchto nežádoucích účinků jsou závažné, požádejte Vašeho lékaře nebo lékaře Vašeho dítěte, aby Vám vysvětlil jejich varovné příznaky.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek CYSTAGON uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C a uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek CYSTAGON obsahuje

- Léčivou látkou je mercaptamini bitartras. Jedna tvrdá tobolka přípravku CYSTAGON 50 obsahuje 50 mg mercaptaminum (jako mercaptamini bitartras). Jedna tvrdá tobolka přípravku CYSTAGON 150 obsahuje 150 mg mercaptaminum (jako mercaptamini bitartras).
- Pomocnými látkami jsou mikrokrytalická celulóza, předbobtnalý škrob, magnesium-stearát/natrium-lauryl-sulfát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl kroskarmelosy, obal tobolky: želatina, oxid titaničitý, černý inkoust na tvrdé tobolky (E172).

Jak přípravek CYSTAGON vypadá a co obsahuje toto balení

Tvrdá tobolka

Cystagon 50 mg: bílá, matná tvrdá tobolka s nápisem CYSTA 50 na spodní části tobolky a s nápisem RECORDATI RARE DISEASES na svrchní části tobolky. Balení v lahvičkách po 100 nebo 500 tvrdých tobolkách. Všechna balení nemusí být na trhu.

Cystagon 150 mg: bílá, matná tvrdá tobolka s nápisem CYSTAGON 150 na spodní části tobolky a s nápisem RECORDATI RARE DISEASES na svrchní části tobolky. Balení v lahvičkách po 100 nebo 500 tvrdých tobolkách. Všechna balení nemusí být na trhu.

Držitel rozhodnutí o registraci

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francie

Výrobce

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francie

nebo

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30, rue des Peupliers
F-92000 Nanterre
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

Belgique/België/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

България

Recordati Rare Diseases
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58
Франция

Česká republika

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francie

Danmark

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

Deutschland

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0

Eesti

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

Ελλάδα

Recordati Rare Diseases
Τηλ: +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

España

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.
Tel: + 34 91 659 28 90

France

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Hrvatska

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francuska

Ireland

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
France

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franciaország

Malta

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 1 47 73 64 58
Franza

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

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

Österreich

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0
Deutschland

Polska

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francja

Portugal

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

România

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franța

Slovenija

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francija

Ísland

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

Italia

Recordati Rare Diseases Italy Srl
Tel: +39 02 487 87 173

Κύπρος

Recordati Rare Diseases
Τηλ : +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

Latvija

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

Slovenská republika

Recordati Rare Diseases
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

United Kingdom (Northern Ireland)

Recordati Rare Diseases UK Ltd.
Tel: +44 (0)1491 414333

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>