

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CYSTAGON 50 mg harde capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere harde capsule bevat 50 mg cysteamine (als mercaptaminebitartraat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Witte, opake harde capsules met CYSTA 50 op de romp en RECORDATI RARE DISEASES op de dop.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Het doel van de behandeling is de leukocytaire cystinespiegels lager te houden dan 1 nmol hemicystine/mg eiwit. De cystinespiegels van witte bloedcellen (WBC) moeten dan ook worden gecontroleerd om de dosering aan te passen. De WBC spiegels moeten 5 à 6 uur na inname worden bepaald en regelmatig worden gecontroleerd als met de behandeling wordt begonnen (bijv. éénmaal per maand) en iedere 3-4 maanden na het bereiken van de onderhoudsdosering.

- *Voor kinderen tot 12 jaar*, dient de CYSTAGON-dosering op basis van lichaamsoppervlakte ( $\text{g/m}^2/\text{dag}$ ) te zijn. De aanbevolen dosis is  $1,30 \text{ g/m}^2/\text{dag}$  van de vrije base verdeeld over 4 doses per dag.
- *Voor patiënten ouder dan 12 jaar en zwaarder dan 50 kg*, bedraagt de aanbevolen hoeveelheid CYSTAGON  $2 \text{ g/dag}$ , verdeeld over 4 doses per dag.

De begin doses moeten 1/4 tot 1/6 bedragen van de verwachte onderhoudsdosering, met een geleidelijke toename over 4-6 weken om intolerantie te vermijden. Indien het geneesmiddel goed wordt verdragen en de leukocytaire cystine spiegel  $> 1 \text{ nmol hemicystine/mg eiwit}$  blijft, moet de dosis worden opgevoerd. De maximale dosis CYSTAGON gebruikt in klinische studies bedroeg  $1,95 \text{ g/m}^2/\text{dag}$ .

Het gebruik van hogere doses dan  $1,95 \text{ g/m}^2/\text{dag}$  wordt afgeraden (zie rubriek 4.4)

Met betrekking tot de spijsvertering wordt Cysteamine beter verdragen wanneer het geneesmiddel onmiddellijk na of samen met voedsel wordt ingenomen.

Bij kinderen van ongeveer 6 jaar en jonger, die het risico lopen zich te verslikken, moeten de harde capsules worden geopend en de inhoud over het voedsel worden gestrooid. De ervaring suggereert dat

voedingsmiddelen zoals melk, aardappels en andere producten op basis van zetmeel geschikt lijken te zijn voor menging met het poeder. Daarentegen moeten zure dranken, zoals sinaasappelsap, over het algemeen worden vermeden, aangezien het poeder de neiging heeft niet goed te mengen en kan neerslaan.

*Dialyse patiënten of patiënten die een transplantatie hebben ondergaan:*

De ervaring toont dat sommige vormen van cysteamine soms minder goed getolereerd worden door dialyse-patiënten (d.w.z. dat het leidt tot meer bijwerkingen). Er wordt voor deze patiënten een nauwkeuriger controle van de leukocyttaire cystine concentraties aangeraden.

*Patiënten met leverinsufficiëntie:*

Een aanpassing van de dosis is normaal gezien niet nodig; maar de leukocyttaire cystine concentraties moeten gecontroleerd worden.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Het gebruik van CYSTAGON vormt een contra-indicatie bij het geven van borstvoeding. CYSTAGON dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, in het bijzonder tijdens heteerste trimester, tenzij strikt noodzakelijk (zie rubriek 4.6. en 5.3), vanwege zijn teratogeniciteit in dieren.

CYSTAGON vormt een contra-indicatie bij patiënten die een overgevoeligheid voor penicillamine hebben ontwikkeld.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De behandeling met CYSTAGON moet onmiddellijk worden begonnen na de bevestiging van de diagnose van nefropathische cystinose om een maximale werking te bekomen.

De diagnose van nefropathische cystinose moet met behulp van zowel klinische als biochemische onderzoeken (leukocyttaire cystinebepalingen) gesteld worden.

Op het syndroom van Ehlers-Danlos lijkende gevallen en vaataandoeningen op de ellebogen zijn gemeld bij kinderen die werden behandeld met hoge doses van verschillende cysteaminepreparaten. (cysteaminechlorhydraat of cystamine of cysteaminebitartraat) meestal boven de maximale dosis van 1,95 g/m<sup>2</sup>/dag. Deze huidlaesies gingen gepaard met vasculaire proliferatie, huidstriae en botlaesies. Daarom wordt aanbevolen de huid regelmatig te observeren en waar nodig röntgenonderzoeken van het bot te overwegen. Zelfonderzoek van de huid door de patiënt of de ouders dient eveneens geadviseerd te worden. Wanneer soortgelijke huid- of botafwijkingen verschijnen is het raadzaam de CYSTAGON-dosis te verlagen.

Het gebruik van doses hoger dan 1,95 g/m<sup>2</sup>/dag wordt afgeraden (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Het is aanbevolen het bloedbeeld regelmatig te controleren.

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

In tegenstelling tot fosfocysteamine, bevat CYSTAGON geen fosfaat. Meestal krijgen de patiënten al fosfaatsupplementen en de dosis hiervan moet mogelijk worden gewijzigd als fosfocysteamine wordt vervangen door CYSTAGON.

Intacte CYSTAGON harde capsules moeten niet worden gegeven aan kinderen jonger dan ongeveer 6 jaar vanwege het risico van verslikken (zie rubriek 4.2).

Het houdertje met droogmiddel in de flacon niet inslikken.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. CYSTAGON kan worden toegediend in combinatie met elektrolyten- en mineraalsubstituties nodig voor de behandeling van het Fanconi-syndroom, evenals met vitamine D en schildklierhormonen. Indometacine en CYSTAGON zijn bij enkele patiënten gelijktijdig gebruikt. In geval van patiënten met niertransplantaten, zijn anti-afstotingstherapieën gebruikt in combinatie met cysteamine.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van cysteaminebitartraat bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken, waaronder teratogeniciteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Het effect op de zwangerschap van een onbehandelde cystinose is eveneens onbekend.

Daarom dient CYSTAGON niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, in het bijzonder tijdens het eerste trimester, tenzij strikt noodzakelijk.

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

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of CYSTAGON bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Doch, gezien de resultaten in dierstudies bij moeders die borstvoeding geven en pasgeborenen (zie rubriek 5.3), vormt borstvoeding een contra-indicatie bij vrouwen die CYSTAGON gebruiken.

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

CYSTAGON heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. CYSTAGON kan sufheid veroorzaken. Als met de behandeling wordt begonnen, moeten de patiënten geen riskante activiteiten ondernemen tot de effecten van het geneesmiddel op iedere afzonderlijke patiënt bekend zijn.

#### 4.8 Bijwerkingen

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

De meest voorkomende bijwerkingen zijn in de onderstaande lijst gerangschikt volgens orgaanklasse en volgens de frequentie. De frequenties zijn als volgende gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ) en soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Onderzoeken	<i>Vaak</i> : leverfunctietests abnormaal
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>Soms</i> : leukopenie
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak</i> : hoofdpijn, encefalopathie <i>Soms</i> : slaperigheid, convulsies
Maagdarmstelselaandoeningen	<i>Zeer vaak</i> : braken, misselijkheid, diarree <i>Vaak</i> : buikpijn, slechte adem, dyspepsie, gastro-enteritis <i>Soms</i> : maag- en darmzweren

Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Soms: nefrotisch syndroom</i>
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Vaak: abnormale huidgeur, uitslag Soms: haarkleur verandert, huidstriae, kwetsbare huid (molluscoïde pseudotumor op ellebogen)</i>
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>Soms: gewrichtshyperextensie, pijn in de benen, genu valgum, osteopenie, compressiefractuur, scoliose</i>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Zeer vaak: anorexia</i>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Zeer vaak: lethargie, pyrexie Vaak: asthenie</i>
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Soms: anafylactische reactie</i>
Psychische stoornissen	<i>Soms: nervositeit, hallucinatie</i>

Gevalen van nefrotisch syndroom werden vastgesteld binnen de zes maanden na de aanvang van de behandeling, maar met een progressief herstel na het stoppen van de behandeling. In sommige gevallen toonde de histologie membraneuze glomerulonephritis van de nier allograft en overgevoeligheids interstitiële nephritis.

Op het syndroom van Ehlers-Danlos lijkende gevallen en vasculaire aandoeningen op ellebogen zijn gemeld bij kinderen die chronisch werden behandeld met hoge doses van verschillende cysteaminepreparaten (cysteaminechlorhydraat of cystamine of cysteaminebitartraat) meestal boven de maximale dosis van 1,95 g/m<sup>2</sup>/dag.

Deze huidlaesies gingen in sommige gevallen gepaard met vasculaire proliferatie, huidstriae en botlaesies die voor het eerst worden opgemerkt tijdens een röntgenonderzoek. Gemelde botaandoeningen waren genu valgum, pijn in de benen en hyperextensieve gewrichten, osteopenie, compressiefracturen en scoliose.

In de gevallen waarin histopathologisch onderzoek van de huid werd uitgevoerd, wezen de resultaten op angio-endotheliomatose.

Eén patiënt kwam vervolgens te overlijden aan acute cerebrale ischemie met duidelijke vasculopathie. Bij sommige patiënten verminderden de huidlaesies op ellebogen na verlaging van de CYSTAGON-dosis.

Het werkingsmechanisme van cysteamine door het verstoren van de brugvorming van collageenvezels wordt voorondersteld (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Een overdosis aan cysteamine kan een toenemende lethargie veroorzaken.

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Normale personen en personen die heterozygoot zijn voor cystinose hebben cystine spiegels in de witte bloedcellen van respectievelijk  $< 0,2$ , en gewoonlijk lager dan  $1 \text{ nmol hemicystine/mg eiwit}$ . Bij personen met nefropathische cystinose bedraagt de hoeveelheid cystine in de witte cellen meer dan  $2 \text{ nmol hemicystine/mg eiwit}$ .

Cysteamine reageert met cystine en vormt een gemengd disulfide van cysteamine en cysteïne, en cysteïne. Het gemengde disulfide wordt vervolgens door een intact lysine-transportstelsel uit de lysosomen gevoerd. De daling in de leucocytaire cystinespiegel is gecorreleerd met de plasma cysteamine concentratie gedurende de 6 uren volgend op de toediening van CYSTAGON.

De leukocytaire cystinespiegel bereikt een minimum (na  $1,8 \pm 0,8$  uur (gemiddelde waarde  $\pm$  sd)) iets later dan de plasmacysteamine piekconcentratie (na  $1,4 \pm 0,4$  uur (gemiddelde waarde  $\pm$  sd)) en keert terug naar zijn basisniveau terwijl de plasma cysteamineconcentratie afneemt 6 uur na de toediening.

In één klinische studie, waren de uitgangswaarden van de cystinespiegels in de witte bloedcellen  $3,73$  (spreiding van  $0,13$  tot  $19,8$ )  $\text{nmol hemicystine/mg eiwit}$  en met een cysteamine-dosis spreiding van  $1,3$  tot  $1,95 \text{ g/m}^2/\text{dag}$  werden deze gehandhaafd op ongeveer  $1 \text{ nmol hemicystine/mg eiwit}$ .

In een eerdere studie werden 94 kinderen met nefropathische cystinose behandeld met oplopende doses cysteamine om 5 tot 6 uur na de toediening cystine spiegels in de witte bloedcellen te bereiken van minder dan  $2 \text{ nmol hemicystine/mg eiwit}$  en het resultaat werd vergeleken met een historische controlegroep van 17 kinderen behandeld met placebo. De voornaamste metingen van werkzaamheid waren serumcreatinine en berekende creatinine klaring en groei (lengte). De gemiddelde cystine spiegel in de witte bloedcellen, bereikt tijdens de behandeling, was  $1,7 \pm 0,2 \text{ nmol hemicystine/mg eiwit}$ . Bij de cysteamine-patiënten bleef de glomerulus-functie over de tijd gehandhaafd. De met placebo behandelde patiënten vertoonden daarentegen een geleidelijke toename van de serum creatinine waarde. Patiënten onder behandeling bleven groeien, in vergelijking met onbehandelde patiënten. De groeisnelheid nam echter niet voldoende toe om het de patiënten mogelijk te maken de voor hun leeftijdsgroep normale lengte te bereiken. De tubulaire nierfunctie werd niet aangetast door de behandeling. Twee andere studies hebben gelijkwaardige resultaten getoond.

In alle studies was de respons van de patiënten beter wanneer de behandeling begonnen wordt op jeugdige leeftijd bij een goede nierfunctie.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In gezonde vrijwilligers zijn de gemiddelde ( $\pm$  sd) waarden voor de tijd tot piekconcentratie en plasma piek concentratie na een enkele orale dosis cysteaminebitartraat, overeenkomend met  $1,05 \text{ g}$  cysteamine vrije base, respectievelijk  $1,4 (\pm 0,5)$  uur en  $4,0 (\pm 1,0) \mu\text{g/ml}$ . Bij patiënten in de evenwichtstoestand zijn deze waarden na een dosis van  $225$  tot  $550 \text{ mg}$  respectievelijk  $1,4 (\pm 0,4)$  uur en  $2,6 (\pm 0,9) \mu\text{g/ml}$ .

Cysteaminebitartraat (CYSTAGON) is bio-equivalent met cysteaminehydrochloride en fosfocysteamine.

De *in vitro* plasma eiwitbinding van cysteamine, voornamelijk aan albumine, is onafhankelijk van de plasma geneesmiddel concentratie binnen het therapeutische interval, met een gemiddelde ( $\pm$  sd) waarde van  $54,1 \%$  ( $\pm 1,5$ ). Bij patiënten in de evenwichtstoestand is de plasma eiwitbinding gelijkaardig:  $53,1 \%$  ( $\pm 3,6$ ) en  $51,1 \%$  ( $\pm 4,5$ ) respectievelijk  $1,5$  en  $6$  uur na toediening.

In een farmacokinetische studie in 24 gezonde vrijwilligers gedurende 24 uur bedroeg de gemiddelde schatting ( $\pm$  sd) van de finale eliminatiehalfwaardetijd 4,8 ( $\pm$  1,8) uur.

De eliminatie van onveranderde cysteamine in de urine schommelt tussen 0,3 % en 1,7 % van de totale dagelijkse dosis in 4 patiënten; het grootste deel van cysteamine wordt geëlimineerd als sulfaat.

Zeer beperkte gegevens suggereren dat de farmacokinetische parameters van cysteamine niet significant zouden verschillen in patiënten met een milde tot matige nierinsufficiëntie. Geen informatie is beschikbaar voor patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Genotoxiciteitsstudies werden uitgevoerd: Alhoewel in gepubliceerde studies met cysteamine chromosoomaberraties in culturen van eukaryote cellijnen gerapporteerd werden, vertoonden specifieke studies met cysteaminebitartraat geen mutageen effect in de Ames-test noch enig clastogeen effect in de micronucleus test bij muizen.

Voortplantingstudies tonen een embryofetotoxische werking (resorptie en verlies na innesteling) bij de rat bij een dosis van 100 mg/kg/dag en bij het konijn bij een toediening van 50 mg/kg/dag. Teratogene effecten werden beschreven in ratten bij toediening van een dosis cysteamine van 100 mg/kg/dag tijdens de organogenese. Dit stemt overeen met een dosis van 0,6 g/m<sup>2</sup>/dag bij de rat, de helft van de aanbevolen klinische onderhoudsdosis cysteamine, i.e. 1,30 g/m<sup>2</sup>/dag. Een vermindering van de vruchtbaarheid in ratten werd waargenomen bij een dosis van 375 mg/kg/dag, een dosis waarbij de gewichtstoename werd vertraagd. De gewichtstoename en overlevingskansen van de nakomelingen tijdens de lactatieperiode verminderde eveneens bij deze dosis. Hoge doses cysteamine schaden het vermogen van zogende moeders om hun pups te voeden. Een enkele dosis van het geneesmiddel belemmert de prolactine-afscheiding bij dieren. De toediening van cysteamine aan pasgeboren ratten veroorzaakte cataracten.

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

Er zijn geen carcinogeniteitsstudies uitgevoerd met CYSTAGON.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Inhoud van de capsule:  
microkristallijne cellulose,  
voorverstijfseld zetmeel,  
magnesiumstearaat/natriumlaurylsulfaat,  
colloïdaal siliciumdioxide,  
natriumcroscarmellose,  
Omhulsel van de capsule:  
gelatine,  
titaandioxide,

De zwarte inkt op de harde capsules bevat E172

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.

Houd de container zorgvuldig gesloten ter bescherming tegen licht en vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

HDPE flacons met 100 en 500 harde capsules. Er is een droogmiddel met zwarte geactiveerde kool en silicagel-korrels ingesloten in de flacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten

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

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

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

EU/1/97/039/001 (100 harde capsules per flacon), EU/1/97/039/002 (500 harde capsules per flacon).

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 juni 1997.

Datum van laatste verlenging: 23 juni 2007.

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>



## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CYSTAGON 150 mg harde capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere harde capsule bevat 150 mg cysteamine (als mercaptaminebitartraat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Witte, opake harde capsules met CYSTAGON 150 op de romp en RECORDATI RARE DISEASES op de dop.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Het doel van de behandeling is de leukocytaire cystine spiegels lager te houden dan 1 nmol hemicystine/mg eiwit. De cystinespiegels van witte bloedcellen (WBC) moeten dan ook worden gecontroleerd om de dosering aan te passen. De WBC spiegels moeten 5 à 6 uur na inname worden bepaald en regelmatig worden gecontroleerd als met de behandeling wordt begonnen (bijv. éénmaal per maand) en iedere 3-4 maanden na het bereiken van de onderhoudsdosering.

- *Voor kinderen tot 12 jaar*, dient de CYSTAGON-dosering op basis van lichaamsoppervlakte ( $\text{g/m}^2/\text{dag}$ ) te zijn. De aanbevolen dosis is  $1.30 \text{ g/m}^2/\text{dag}$  van de vrije base verdeeld over 4 doses per dag.
- *Voor patiënten ouder dan 12 jaar en zwaarder dan 50 kg*, bedraagt de aanbevolen hoeveelheid CYSTAGON  $2 \text{ g/dag}$ , verdeeld over 4 doses per dag.

De begin doses moeten 1/4 tot 1/6 bedragen van de verwachte onderhoudsdosering, met een geleidelijke toename over 4-6 weken om intolerantie te vermijden. Indien het geneesmiddel goed wordt verdragen en de leukocytaire cystine spiegel  $> 1 \text{ nmol hemicystine/mg eiwit}$  blijft, moet de dosis worden opgevoerd. De maximale dosis CYSTAGON gebruikt in klinische studies bedroeg  $1,95 \text{ g/m}^2/\text{dag}$ .

Het gebruik van hogere doses dan  $1.95 \text{ g/m}^2/\text{dag}$  wordt afgeraden (zie rubriek 4.4).

Met betrekking tot de spijsvertering wordt Cysteamine beter verdragen wanneer het geneesmiddel onmiddellijk na of samen met voedsel wordt ingenomen.

Bij kinderen van ongeveer 6 jaar en jonger, die het risico lopen zich te verslikken, moeten de harde capsules worden geopend en de inhoud over het voedsel worden gestrooid. De ervaring suggereert dat

voedingsmiddelen zoals melk, aardappels en andere producten op basis van zetmeel geschikt lijken te zijn voor menging met het poeder. Daarentegen moeten zure dranken, zoals sinaasappelsap, over het algemeen worden vermeden, aangezien het poeder de neiging heeft niet goed te mengen en kan neerslaan.

*Dialyse patiënten of patiënten die een transplantatie hebben ondergaan:*

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

*Patiënten met leverinsufficiëntie:*

Een aanpassing van de dosis is normaal gezien niet nodig; maar de leukocyttaire cystine concentraties moeten gecontroleerd worden.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Het gebruik van CYSTAGON vormt een contra-indicatie bij het geven van borstvoeding. CYSTAGON dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, in het bijzonder tijdens de eerste trimester, tenzij strikt noodzakelijk (zie rubriek 4.6 en 5.3), vanwege zijn teratogeniciteit in dieren.

CYSTAGON vormt een contra-indicatie bij patiënten die een overgevoeligheid voor penicillamine hebben ontwikkeld.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De behandeling met CYSTAGON moet onmiddellijk worden begonnen na de bevestiging van de diagnose van nefropathische cystinose om een maximale werking te bekomen .

De diagnose van nefropathische cystinose moet met behulp van zowel klinische als biochemische onderzoeken (leukocyttaire cystinebepalingen) gesteld worden.

Op het syndroom van Ehlers-Danlos lijkende gevallen en vaataandoeningen op de ellebogen zijn gemeld bij kinderen die werden behandeld met hoge doses cysteamine (cysteaminechlorhydraat of cystamine of cysteaminebitartraat) meestal boven de maximale dosis van 1,95 g/m<sup>2</sup>/dag. Deze huidlaesies gingen gepaard met vasculaire proliferatie, huidstriae en botlaesies.

Daarom wordt aanbevolen de huid regelmatig te observeren en waar nodig röntgenonderzoeken van het bot te overwegen. Zelfonderzoek van de huid door de patiënt of de ouders dient eveneens geadviseerd te worden. Wanneer soortgelijke huid- of botafwijkingen verschijnen is het raadzaam de CYSTAGON-dosis te verlagen.

Het gebruik van doses hoger dan 1,95 g/m<sup>2</sup>/dag wordt afgeraden (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Het is aanbevolen het bloedbeeld regelmatig te controleren.

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

In tegenstelling tot fosfocysteamine, bevat CYSTAGON geen fosfaat. Meestal krijgen de patiënten al fosfaatsupplementen en de dosis hiervan moet mogelijk worden gewijzigd als fosfocysteamine wordt vervangen door CYSTAGON.

Intacte CYSTAGON harde capsules moeten niet worden gegeven aan kinderen jonger dan ongeveer 6 jaar vanwege het risico van verslikken (zie rubriek 4.2.).

Het houdertje met droogmiddel in de flacon niet inslikken.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. CYSTAGON kan worden toegediend in combinatie met elektrolyten- en mineraalsubstituties nodig voor de behandeling van het Fanconi syndroom, evenals met vitamine D en schildklierhormonen. Indometacine en CYSTAGON zijn bij enkele patiënten gelijktijdig gebruikt. In geval van patiënten met niertransplantaten, zijn anti-afstotingstherapieën gebruikt in combinatie met cysteamine.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van cysteaminebitartraat bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken, waaronder teratogeniciteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Het effect op de zwangerschap van een onbehandelde cystinose is eveneens onbekend.

Daarom dient CYSTAGON niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, in het bijzonder tijdens de eerste trimester, tenzij strikt noodzakelijk.

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

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of CYSTAGON bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Doch, gezien de resultaten in dierstudies bij moeders die borstvoeding geven en pasgeborenen (zie rubriek 5.3), vormt borstvoeding een contra-indicatie bij vrouwen die CYSTAGON gebruiken.

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

CYSTAGON heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. CYSTAGON kan sufheid veroorzaken. Als met de behandeling wordt begonnen, moeten de patiënten geen riskante activiteiten ondernemen tot de effecten van het geneesmiddel op iedere afzonderlijke patiënt bekend zijn.

#### 4.8 Bijwerkingen

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

De meest voorkomende bijwerkingen zijn in de onderstaande lijst gerangschikt volgens orgaanklasse en volgens de frequentie. De frequenties zijn als volgende gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ) en soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst

Onderzoeken	<i>Vaak:</i> leverfunctietests abnormaal
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>Soms:</i> leukopenie
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak:</i> hoofdpijn, encefalopathie <i>Soms:</i> slaperigheid, convulsies
Maagdarmstelselaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> braken, misselijkheid, diarree <i>Vaak:</i> buikpijn, slechte adem, dyspepsie, gastro-enteritis <i>Soms:</i> maag- en darmzweren

Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Soms:</i> nefrotisch syndroom
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Vaak:</i> abnormale huidgeur, uitslag <i>Soms:</i> haarkleur verandert, huidstriae, kwetsbare huid (molluscoïde pseudotumor op ellebogen)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>Soms:</i> gewrichtshyperextensie, pijn in de benen, genu valgum, osteopenie, compressiefractuur, scoliose
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Zeer vaak:</i> anorexia
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Zeer vaak:</i> lethargie, pyrexie <i>Vaak:</i> asthenie
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Soms:</i> anafylactische reactie
Psychische stoornissen	<i>Soms:</i> nervositeit, hallucinatie

Gevalen van nefrotisch syndroom werden vastgesteld binnen de zes maanden na de aanvang van de behandeling, maar met een progressief herstel na het stoppen van de behandeling. In sommige gevallen toonde de histologie membraneuze glomerulonephritis van de nier allograft en overgevoeligheids interstitiële nephritis.

Op het syndroom van Ehlers-Danlos lijkende gevallen en vasculaire aandoeningen op de ellebogen zijn gemeld bij kinderen die chronisch werden behandeld met hoge doses van verschillende cysteaminepreparaten. (cysteaminechlorhydraat of cystamine of cysteaminebitartraat) meestal boven de maximale dosis van 1,95 g/m<sup>2</sup>/dag.

Deze huidlaesies gingen in sommige gevallen gepaard met vasculaire proliferatie, huidstriae en botlaesies die voor het eerst worden opgemerkt tijdens een röntgenonderzoek. Gemelde botaandoeningen waren genu valgum, pijn in de benen en hyperextensieve gewrichten, osteopenie, compressiefracturen en scoliose.

In de gevallen waarin histopathologisch onderzoek van de huid werd uitgevoerd, wezen de resultaten op angio-endotheliomatose.

Eén patiënt kwam vervolgens te overlijden aan acute cerebrale ischemie met duidelijke vasculopathie. Bij sommige patiënten verminderden de huidlaesies op ellebogen na verlaging van de CYSTAGON-dosis.

Het werkingsmechanisme van cysteamine door het verstoren van de brugvorming van collageenvezels wordt voorondersteld (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Een overdosis aan cysteamine kan een toenemende lethargie veroorzaken.

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Normale personen en personen die heterozygoot zijn voor cystinose hebben cystine spiegels in de witte bloedcellen van respectievelijk  $< 0,2$ , en gewoonlijk lager dan 1 nmol hemicystine/mg eiwit. Bij personen met nefropathische cystinose bedraagt de hoeveelheid cystine in de witte cellen meer dan 2 nmol hemicystine/mg eiwit.

Cysteamine reageert met cystine en vormt een gemengd disulfide van cysteamine en cysteïne, en cysteïne. Het gemengde disulfide wordt vervolgens door een intact lysine transportsysteem uit de lysosomen gevoerd. De daling in de leucocytaire cystinespiegel is gecorreleerd met de plasma cysteamineconcentratie gedurende de 6 uren volgend op de toediening van CYSTAGON.

De leukocytaire cystinespiegel bereikt een minimum (na  $1,8 \pm 0,8$  uur (gemiddelde waarde  $\pm$  sd)) iets later dan de plasmacysteamine piekconcentratie (na  $1,4 \pm 0,4$  uur (gemiddelde waarde  $\pm$  sd)) en keert terug naar zijn basisniveau terwijl de plasma cysteamineconcentratie afneemt 6 uur na de toediening.

In één klinische studie, waren de uitgangswaarden van de cystinespiegels in de witte bloedcellen 3,73 (spreiding van 0,13 tot 19,8) nmol hemicystine/mg eiwit en met een cysteamine-dosis spreiding van 1,3 tot 1,95 g/m<sup>2</sup>/dag werden deze gehandhaafd op ongeveer 1 nmol hemicystine/mg eiwit.

In een eerdere studie werden 94 kinderen met nefropathische cystinose behandeld met oplopende doses cysteamine om 5 tot 6 uur na de toediening cystine spiegels in de witte bloedcellen te bereiken van minder dan 2 nmol hemicystine/mg eiwit en het resultaat werd vergeleken met een historische controlegroep van 17 kinderen behandeld met placebo. De voornaamste metingen van werkzaamheid waren serum creatinine en berekende creatinine klaring en groei (lengte). De gemiddelde cystine spiegel in de witte bloedcellen, bereikt tijdens de behandeling, was  $1,7 \pm 0,2$  nmol hemicystine/mg eiwit. Bij de cysteamine-patiënten bleef de glomerulusfunctie over de tijd gehandhaafd. De met placebo behandelde patiënten vertoonden daarentegen een geleidelijke toename van de serum creatinine waarde. Patiënten onder behandeling bleven groeien, in vergelijking met onbehandelde patiënten. De groeisnelheid nam echter niet voldoende toe om het de patiënten mogelijk te maken de voor hun leeftijdsgroep normale lengte te bereiken. De tubulaire nierfunctie werd niet aangetast door de behandeling. Twee andere studies hebben gelijkwaardige resultaten getoond.

In alle studies was de respons van de patiënten beter wanneer de behandeling begonnen wordt op jeugdige leeftijd bij een goede nierfunctie.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In gezonde vrijwilligers zijn de gemiddelde ( $\pm$  sd) waarden voor de tijd tot piekconcentratie en plasma piekconcentratie na een enkele orale dosis cysteaminebitartraat, overeenkomend met 1,05 g cysteamine vrije base, respectievelijk  $1,4 (\pm 0,5)$  uur en  $4,0 (\pm 1,0)$   $\mu\text{g/ml}$ . Bij patiënten in de evenwichtstoestand zijn deze waarden na een dosis van 225 tot 550 mg respectievelijk  $1,4 (\pm 0,4)$  uur en  $2,6 (\pm 0,9)$   $\mu\text{g/ml}$ .

Cysteaminebitartraat (CYSTAGON) is bio-equivalent met cysteaminehydrochloride en fosfocysteamine.

De *in vitro* plasma eiwitbinding van cysteamine, voornamelijk aan albumine, is onafhankelijk van de plasma geneesmiddelconcentratie binnen het therapeutische interval, met een gemiddelde ( $\pm$  sd) waarde van 54,1 % ( $\pm 1,5$ ). Bij patiënten in de evenwichtstoestand is de plasma eiwitbinding gelijkaardig: 53,1 % ( $\pm 3,6$ ) en 51,1 % ( $\pm 4,5$ ) respectievelijk 1,5 en 6 uur na toediening.

In een farmacokinetische studie in 24 gezonde vrijwilligers gedurende 24 uur bedroeg de gemiddelde schatting ( $\pm$  sd) van de finale eliminatiehalfwaardetijd 4,8 ( $\pm$  1,8) uur.

De eliminatie van onveranderde cysteamine in de urine schommelt tussen 0,3 % en 1,7 % van de totale dagelijkse dosis in 4 patiënten; het grootste deel van cysteamine wordt geëlimineerd als sulfaat.

Zeer beperkte gegevens suggereren dat de farmacokinetische parameters van cysteamine niet significant zouden verschillen in patiënten met een milde tot matige nierinsufficiëntie. Geen informatie is beschikbaar voor patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Genotoxiciteitsstudies werden uitgevoerd: Alhoewel in gepubliceerde studies met cysteamine chromosoomaberraties in culturen van eukariote cellijnen gerapporteerd werden, vertoonden specifieke studies met cysteaminebitartraat geen mutageen effect in de Ames-test noch enig clastogeen effect in de micronucleus test bij muizen.

Voortplantingstudies tonen een embryofetotoxische werking (resorptie en verlies na innesteling) bij de rat bij een dosis van 100 mg/kg/dag en bij het konijn bij een toediening van 50 mg/kg/dag. Teratogene effecten werden beschreven in ratten bij toediening van een dosis cysteamine van 100 mg/kg/dag tijdens de organogenese. Dit stemt overeen met een dosis van 0,6 g/m<sup>2</sup>/dag bij de rat, de helft van de aanbevolen klinische onderhoudsdosis cysteamine, i.e. 1,30 g/m<sup>2</sup>/dag. Een vermindering van de vruchtbaarheid in ratten werd waargenomen bij een dosis van 375 mg/kg/dag, een dosis waarbij de gewichtstoename werd vertraagd. De gewichtstoename en overlevingskansen van de nakomelingen tijdens de lactatieperiode verminderde eveneens bij deze dosis. Hoge doses cysteamine schaden het vermogen van zogende moeders om hun pups te voeden. Een enkele dosis van het geneesmiddel belemmert de prolactine-afscheiding bij dieren. De toediening van cysteamine aan pasgeboren ratten veroorzaakte cataracten.

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

Er zijn geen carcinogeniteitsstudies uitgevoerd met CYSTAGON.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Inhoud van de capsule:  
microkristallijne cellulose,  
voorverstijfseld zetmeel,  
magnesiumstearaat/natriumlaurylsulfaat,  
colloïdaal siliciumdioxide,  
natriumcroscarmellose,  
Omhulsel van de capsule:  
gelatine,  
titaandioxide,  
De zwarte inkt op de harde capsules bevat E172

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.

Houd de container zorgvuldig gesloten ter bescherming tegen licht en vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

HDPE flacons met 100 en 500 harde capsules. Er is een droogmiddel met zwarte geactiveerde kool en silicagel-korrels ingesloten in de flacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten

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

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

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

EU/1/97/039/003 (100 harde capsules per flacon), EU/1/97/039/004 (500 harde capsules per flacon).

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 juni 1997.

Datum van laatste verlenging: 23 juni 2007.

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

of

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

Niet van toepassing.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**BUITENVERPAKKING CYSTAGON 50 mg x 100 harde capsules**  
**BUITENVERPAKKING CYSTAGON 50 mg x 500 harde capsules**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CYSTAGON 50 mg harde capsules  
Cysteamine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 50 mg cysteamine (als mercaptaminebitartraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

100 harde capsules (met een droogmiddel in de flacon)  
500 harde capsules (met een droogmiddel in de flacon)

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Het houdertje met droogmiddel in de flacon niet inslikken

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {maand/jaar}

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.  
Houd de container zorgvuldig gesloten ter bescherming tegen licht en vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/97/039/001 – 100 harde capsules  
EU/1/97/039/002 – 500 harde capsules

**13. PARTIJNUMMER**

Charge {nummer}

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Cystagon 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING CYSTAGON 150 mg x 100 harde capsules**  
**BUITENVERPAKKING CYSTAGON 150 mg x 500 harde capsules**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CYSTAGON 150 mg harde capsules  
(Cysteamine)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 150 mg cysteamine (als mercaptaminebitartraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

100 harde capsules (met een droogmiddel in de flacon)  
500 harde capsules (met een droogmiddel in de flacon)

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Het houdertje met droogmiddel in de flacon niet inslikken

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {maand/jaar}

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.  
Houd de container zorgvuldig gesloten ter bescherming tegen licht en vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/97/039/003 – 100 harde capsules  
EU/1/97/039/004 – 500 harde capsules

**13. PARTIJNUMMER**

Charge {nummer}

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Cystagon 150 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET OP FLACON CYSTAGON 50 mg x 100 harde capsules**  
**ETIKET OP FLACON CYSTAGON 50 mg x 500 harde capsules**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CYSTAGON 50 mg harde capsules  
Cysteamine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 50 mg cysteamine (als mercaptaminebitartraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

100 harde capsules (met een droogmiddel in de flacon)  
500 harde capsules (met een droogmiddel in de flacon)

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Het houdertje met droogmiddel in de flacon niet inslikken

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {maand/jaar}

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.  
Houd de container zorgvuldig gesloten ter bescherming tegen licht en vocht.



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/97/039/001 – 100 harde capsules  
EU/1/97/039/002 – 500 harde capsules

**13. PARTIJNUMMER VAN DE FABRIKANT**

Charge {nummer}

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET OP FLACON CYSTAGON 150 mg x 100 harde capsules**  
**ETIKET OP FLACON CYSTAGON 150 mg x 500 harde capsules**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CYSTAGON 150 mg harde capsules  
Cysteamine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 150 mg cysteamine (als mercaptaminebitartraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

100 harde capsules (met een droogmiddel in de flacon)  
500 harde capsules (met een droogmiddel in de flacon)

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Het houdertje met droogmiddel in de flacon niet inslikken

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {maand/jaar}

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.  
Houd de container zorgvuldig gesloten ter bescherming tegen licht en vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/97/039/003 – 100 harde capsules  
EU/1/97/039/004 – 500 harde capsules

**13. PARTIJNUMMER**

Charge {nummer}

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Cystagon 50 mg harde capsules**  
**Cystagon 150 mg harde capsules**  
cysteaminebitartraat (mercaptaminebitartraat)

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter:**

1. Wat is CYSTAGON en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is CYSTAGON en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Cystinose is een metabolische ziekte ‘nefropathische cystinose’ genaamd die wordt gekenmerkt door een abnormale ophoping van het aminozuur cystine in verschillende organen van het lichaam zoals nieren, ogen, spieren, alvleesklier en hersenen. Cystine-ophoping veroorzaakt nierbeschadiging en excretie van overmatige hoeveelheden glucose, proteïnen en elektrolyten. Verschillende organen worden op verschillende leeftijden aangetast.

CYSTAGON wordt voorgeschreven voor de behandeling van deze zeldzame erfelijke aandoening. CYSTAGON is een geneesmiddel dat reageert met cystine om de concentratie ervan in de cellen te verminderen.

### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

#### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- u bent of uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- u bent zwanger, dit is met name relevant tijdens het eerste trimester.
- u geeft borstvoeding.

#### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

- Wanneer uw aandoening of die van uw kind is bevestigd door middel van leukocytocystinemetingen, moet zo snel mogelijk worden begonnen met de behandeling met CYSTAGON.
- Een paar gevallen van huidlaesies op ellebogen zoals harde knobbeltjes zijn gemeld bij kinderen die werden behandeld met hoge doses van verschillende cysteaminepreparaten. Deze laesies gingen gepaard met huidstriae en botlaesies zoals fractuur en botmisvormingen en met slapte in gewrichten.  
Uw arts kan regelmatig lichamenlijk en röntgenonderzoek van huid en botten noodzakelijk achten om de effecten van het geneesmiddel onder controle te houden. Zelfonderzoek van uw of uw kinds huid is raadzaam. Informeer uw arts onmiddellijk wanneer er huid- of botafwijkingen optreden.

- Uw arts zou regelmatig controleren van de bloedceltelling kunnen verlangen.
- Er is niet aangetoond dat CYSTAGON de opstapeling van cystine-kristallen in het oog voorkomt. Als er in dit verband cysteamine oogdruppels worden gegeven, moet het gebruik ervan worden voortgezet.
- In tegenstelling tot fosfocysteamine bevat een ander werkzaam bestanddeel verwant aan cysteaminebitartraat, CYSTAGON geen fosfaat. Misschien krijgt u al fosfaatsupplementen en de dosis hiervan moet mogelijk worden veranderd als fosfocysteamine wordt vervangen door CYSTAGON.
- Ter vermindering van risico van aspiratie in de longen, mogen de capsules niet aan kinderen onder de leeftijd van ongeveer 6 jaar worden gegeven.
- Slik het houdertje met droogmiddel in de flacon niet in.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast CYSTAGON nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Voor kinderen jonger dan ongeveer zes jaar kunnen de harde capsules worden geopend en de inhoud over het voedsel worden gestrooid (bijv. melk, aardappels, voedingsmiddelen op basis van zetmeel) of door de bereiding worden gemengd. Het niet toevoegen aan zure dranken, bijv. sinaasappelsap. Raadpleeg uw arts voor volledig advies.

### **Zwangerschap**

U mag Cystagon niet gebruiken als u zwanger bent. Vraag uw arts om advies als u van plan bent zwanger te worden.

### **Borstvoeding**

Cystagon mag niet gebruikt worden bij het geven van borstvoeding.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

CYSTAGON kan enige sufheid veroorzaken. Als met de behandeling wordt begonnen moet u of uw kind geen riskante activiteiten ondernemen tot de effecten van het geneesmiddel goed bekend zijn.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of de arts van uw kind u dat heeft verteld.

Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De dosis CYSTAGON die aan u of aan uw kind wordt voorgeschreven zal afhangen van de leeftijd en het gewicht van u of uw kind.

Voor kinderen tot de leeftijd van 12 jaar zal de dosis zijn gebaseerd op de grootte van het lichaam (oppervlakte), waarbij de gebruikelijke dosis 1,30 g/m<sup>2</sup> per dag is.

Voor patiënten ouder dan 12 die meer dan 50 kg wegen is de gebruikelijke dosis 2 g/dag.

De gebruikelijke dosis mag in geen geval 1,95 g/m<sup>2</sup>/dag overschrijden.

CYSTAGON moet uitsluitend via de mond worden ingenomen of toegediend en precies volgens de aanwijzingen van uw arts of de kinderarts. Voor een juiste werking van CYSTAGON moet u het volgende doen:

- Volg de aanwijzingen van uw arts nauwkeurig op. De dosis van het geneesmiddel niet verhogen of verlagen zonder de goedkeuring van uw arts.
- De harde capsules moeten niet worden gegeven aan kinderen jonger dan ongeveer zes jaar aangezien het mogelijk is dat ze ze niet kunnen doorslikken en zich kunnen verslikken. Voor kinderen jonger dan ongeveer zes jaar kunnen de harde capsules worden geopend en de inhoud over het voedsel worden gestrooid (bijv. melk, aardappels, voedingsmiddelen op basis van

- zetmeel) of door de bereiding worden gemengd. Het niet toevoegen aan zure dranken, bijv. sinaasappelsap. Raadpleeg uw arts voor volledig advies.
- Uw medische behandeling of die van uw kind behelst mogelijk, in aanvulling op CYSTAGON, één of meerdere supplementen ter vervanging van belangrijke elektrolyten (zouten) die verloren gaan via de nieren. Het is belangrijk deze supplementen in te nemen of toe te dienen precies zoals is aangegeven. Indien verscheidene doses van deze supplementen wordt gemist, of bij het optreden van zwakheid of sufheid, de arts bellen voor aanwijzingen.
  - Regelmatig bloedonderzoek ter bepaling van het cystinegehalte in de witte bloedcellen is noodzakelijk voor het vaststellen van de juiste dosis CYSTAGON. Uw arts of uw kinderarts zal regelingen treffen voor het verrichten van de bloedtesten. Regelmatige bloed- en urinebepalingen van de concentraties van de voor het lichaam belangrijke elektrolyten zijn eveneens nodig om uw arts of die van uw kind te helpen bij de aanpassing van de doses van deze supplementen.

CYSTAGON moet 4 maal per dag worden ingenomen, iedere zes uur, bij voorkeur onmiddellijk na of samen met voedsel. Het is belangrijk de doses, zo goed als mogelijk, om de zes uur in te nemen.

De behandeling met CYSTAGON moet, zoals uw arts het heeft voorgeschreven, voor onbepaalde tijd worden voortgezet.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts of die van uw kind of de eerste hulp afdeling van het ziekenhuis indien meer geneesmiddel is ingenomen dan voorgeschreven en bij het optreden van sufheid.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Indien een dosis geneesmiddel is gemist, moet deze zo snel mogelijk worden ingenomen. Als dit echter binnen twee uur voor de volgende dosis is, de gemiste dosis overslaan en het gewone doseringsschema weer opnemen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

CYSTAGON kan bij sommige patiënten leiden tot sufheid of tot het minder oplettend zijn dan gewoonlijk. Zorg ervoor zeker te weten hoe u of uw kind op het geneesmiddel reageert, alvorens riskante activiteiten te ondernemen.

De volgende bijwerkingen van CYSTAGON werden als volgt gemeld: zeer vaak (treedt bij tenminste één op de 10 patiënten op), vaak (treedt bij tenminste één op de 100 patiënten op), soms (treedt bij tenminste één op de 1000 patiënten op) zelden (treedt bij tenminste één op de 10000 patiënten op), zeer zelden (treedt bij tenminste één op de 100000 patiënten op).

- Vaak: braken, misselijkheid, diarree, verlies van eetlust, koorts en slaperig gevoel.
- Soms: buikpijn of gevoel van ongemak, slechte adem of lichaamsgeur, huiduitslag, maagdarmonsteking, vermoeidheid, hoofdpijn, encefalopathie (hersenaandoening) en abnormale leverfunctietesten.
- Zelden: huidstriae, huidlaesies (harde knobbeltjes op ellebogen), slappe gewrichten, pijn in de benen, botfractuur, scoliose (afwijking aan de wervelkolom), botmisvorming en breekbaarheid, haarverkleuring, ernstige allergische reacties, slaperigheid, stuipen, nervositeit, hallucinaties, toename van witte bloedcellen, maag- en darmzweer geuit door bloedingen in het spijsverteringskanaal en invloed op de nieren onder de vorm van zwellingen van de ledematen en toename van het gewicht.

Aangezien deze bijwerkingen ernstig kunnen zijn, vraag aan de arts of aan de arts van uw kind om de voorafgaande symptomen uit te leggen.

## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25 °C. Houd de container zorgvuldig gesloten ter bescherming tegen licht en vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is cysteaminebitartraat (mercaptaminebitartraat). Elke harde CYSTAGON 50 mg capsule bevat 50 mg cysteamine (als mercaptaminebitartraat). Elke harde CYSTAGON 150 mg capsule bevat 150 mg cysteamine (als mercaptaminebitartraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, voorverstijfseld zetmeel, magnesiumstearaat/natriumlaurylsulfaat, colloïdale siliciumdioxide, natriumcroscarmellose, capsule-omhulsels: gelatine, titaandioxide, zwarte inkt op harde capsules (E172).

### Hoe ziet CYSTAGON eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Harde capsules

- Cystagon 50 mg: Witte, opake harde capsules met CYSTA 50 op de romp en RECORDATI RARE DISEASES op de dop.

Flacons van 100 of 500 harde capsules. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

- Cystagon 150 mg: Witte, opake harde capsules met CYSTAGON 150 op de romp en RECORDATI RARE DISEASES op de dop.

Flacons van 100 of 500 harde capsules. Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Recordati Rare Diseases

Immeuble "Le Wilson"

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Frankrijk

### Fabrikant

Recordati Rare Diseases

Immeuble "Le Wilson"

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux



Frankrijk

of

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

**Belgique/België/Belgien**

Recordati  
Tél/Tel: +32 2 46101 36

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

Recordati  
Tel: +32 2 46101 36  
België

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**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

**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

**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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

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