

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CYSTAGON 50 mg kapsułki twarde

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg cysteaminy (w postaci dwuwiniianu merkaptaminy).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Białe, nieprzezroczyste kapsułki twarde z oznaczeniem CYSTA 50 na dolnej części i RECORDATI RARE DISEASES na górnej części kapsułki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

CYSTAGON jest wskazany w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej. Cysteamina ogranicza gromadzenie cystyny w niektórych komórkach (np. w krwinkach białych, komórkach mięśniowych i komórkach wątroby) u pacjentów z cystynozą nefropatyczną, a jeśli leczenie zostaje rozpoczęte wcześniej, opóźnia rozwój niewydolności nerek.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem CYSTAGON powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu cystynozy.

Celem leczenia jest utrzymanie stężenia cystyny w krwinkach białych poniżej 1 nmol hemicystyny/mg białka. Z tego względu, w celu odpowiedniego dostosowania dawki konieczne jest kontrolowanie stężenia cystyny w krwinkach białych. Stężenie cystyny w krwinkach białych należy oznaczyć po 5 do 6 godzinach po podaniu dawki i na początku leczenia kontrolować często (np. co miesiąc), a po ustaleniu stałej dawki, co 3-4 miesiące.

- *U dzieci w wieku do 12 lat* dawka preparatu CYSTAGON powinna być ustalana w oparciu o pole powierzchni ciała ( $\text{g/m}^2/\text{dobę}$ ). Dawka zalecana wynosi  $1,30 \text{ g/m}^2/\text{dobę}$  w przeliczeniu na wolną zasadę, w dawkach podzielonych, cztery razy na dobę.
- *U pacjentów w wieku powyżej 12 lat i o masie ciała większej niż 50 kg*, zalecana dawka preparatu CYSTAGON wynosi  $2 \text{ g/dobę}$  w dawkach podzielonych, cztery razy na dobę.

Dawka początkowa powinna stanowić 1/4 do 1/6 spodziewanej dawki podtrzymującej i powinna być stopniowo zwiększana przez okres 4-6 tygodni, w celu uniknięcia nietolerancji preparatu. Dawkę należy zwiększać w przypadku dostatecznej tolerancji na preparat i gdy stężenie cystyny w krwinkach białych utrzymującej się  $>1 \text{ nmol hemicystyny/mg białka}$ . Maksymalna dawka preparatu CYSTAGON stosowana w badaniach klinicznych wynosiła  $1,95 \text{ g/m}^2/\text{dobę}$ .

Nie zaleca się stosowania dawek większych niż  $1,95 \text{ g/m}^2/\text{dobę}$  (patrz punkt 4.4).

Przyswajalność cysteaminy można zwiększyć, zażywając produkt leczniczy bezpośrednio po jedzeniu lub w czasie posiłku.

U dzieci w wieku około 6 lat i młodszych, u których istnieje ryzyko zachłyśnięcia, należy otworzyć twardą kapsułkę i wysypać zawartość kapsułki na pokarm. Doświadczenie wykazało, że produkty

spożywcze takie jak: mleko, ziemniaki oraz inne produkty zawierające skrobię wydają się być odpowiednie do mieszania z proszkiem z kapsułki. Natomiast generalnie należy unikać kwaśnych napojów, takich jak sok pomarańczowy, ponieważ proszek nie miesza się dobrze z takimi płynami i może ulegać wytrąceniu.

*Pacjenci poddawani dializie i pacjenci po przeszczepie:*

W pewnych przypadkach stosowania preparatu stwierdzono, że niektóre postacie cysteamininy nie są dobrze tolerowane (tzn. powodują wystąpienie większej ilości działań niepożądanych) przez pacjentów dializowanych. U takich pacjentów zalecane jest ściśle monitorowanie stężenia cystyny w krwinkach białych.

*Pacjenci z niewydolnością wątroby:*

Zazwyczaj nie jest wymagane dostosowanie dawkowania, należy jednak kontrolować stężenie cystyny w krwinkach białych.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie preparatu CYSTAGON jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią. Preparatu CYSTAGON nie należy stosować w okresie ciąży, w szczególności w pierwszym trymestrze, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.6 oraz punkt 5.3), stwierdzono bowiem, że preparat ten wykazuje działanie teratogenne u zwierząt.

CYSTAGON jest przeciwwskazany u pacjentów, u których rozwinęła się nadwrażliwość na penicylaminę.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Aby zapewnić maksymalną skuteczność leczenia, leczenie preparatem CYSTAGON należy rozpocząć niezwłocznie po potwierdzeniu diagnozy cystynozy nefropatycznej.

Wymagane jest potwierdzenie cystynozy na podstawie zarówno objawów klinicznych, jak i badań biochemicznych (oznaczanie stężenia cystyny w krwinkach białych).

Opisywano objawy na łokciach przypominające zespół Ehlersa i Danlosa, a także zaburzenia naczyniowe, u dzieci leczonych dużymi dawkami różnych preparatów cysteamininy (cysteamina, chlorowodorek cysteamininy lub dwuwinian cysteamininy), zwykle większymi od dawki maksymalnej 1,95 g/m<sup>2</sup>/dobę. Tym zmianom skórny towarzyszyła proliferacja naczyniowa, rozstępy skórne oraz zmiany kostne.

Z tego względu zaleca się regularne badanie skóry oraz rozważenie, w razie wskazań, wykonania badań rentgenowskich kości. Należy także zalecić pacjentowi lub jego opiekunom samokontrolę skóry. W przypadku wystąpienia podobnych zmian w obrębie skóry lub kości zalecane jest zmniejszenie dawki preparatu CYSTAGON.

Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 1,95 g/m<sup>2</sup>/dobę (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Zalecana jest regularna kontrola morfologii krwi.

Nie stwierdzono, aby cysteamina podawana doustnie zapobiegała gromadzeniu się kryształów cystyny w oku. Z tego względu jeśli pacjent otrzymuje oczny roztwór cysteamininy, należy kontynuować jego podawanie.

W odróżnieniu od fosfocysteamininy, CYSTAGON nie zawiera fosforanów. Większość pacjentów będzie otrzymywać leki uzupełniające niedobór fosforanów. Może być konieczna zmiana dawkowania tych leków jeśli CYSTAGON zostanie zastąpiony fosfocysteaminą.

Całych kapsułek twardych preparatu CYSTAGON nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej ok. 6 lat, ze względu na ryzyko zachłyśnięcia (patrz punkt 4.2).

Należy uważać, aby nie połączyć pojemnika ze środkiem osuszającym znajdującym się w butelce.

#### 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. CYSTAGON można podawać z elektrolitami oraz lekami uzupełniającymi niedobory składników mineralnych, koniecznymi w leczeniu zespołu Fanconiego, a także z witaminą D i hormonami tarczycy. U niektórych pacjentów stosowano jednocześnie indometacynę i CYSTAGON. W przypadku pacjentów z przeszczepem nerki stosowane było jednocześnie z cysteaminą leczenie zapobiegające odrzucaniu przeszczepów.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania dwuwinienu cysteaminy u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym działanie teratogenne (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Wpływ nie leczonej cystynozy na przebieg ciąży również nie jest znany.

Z tego względu preparatu CYSTAGON nie należy stosować w okresie ciąży, w szczególności w pierwszym trymestrze, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

W przypadku stwierdzenia ciąży oraz w przypadku planowania ciąży, konieczne jest staranne ponowne rozważenie potrzeby stosowania preparatu, a pacjentka musi zostać poinformowana o możliwym ryzyku, związanym z teratogennym działaniem cysteaminy.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo czy CYSTAGON przenika do mleka kobiecego. Niemniej, ze względu na wyniki badań na zwierzętach, którymi objęto samice w okresie karmienia piersią oraz potomstwo (patrz punkt 5.3), przeciwwskazane jest karmienie piersią przez kobiety zażywające CYSTAGON.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

CYSTAGON wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. CYSTAGON może powodować senność. Z chwilą rozpoczęcia leczenia, pacjenci nie powinni wykonywać czynności potencjalnie niebezpiecznych, dopóki nie jest znany wpływ produktu leczniczego na pacjenta.

#### 4.8 Działania niepożądane

Należy oczekiwać, że u ok. 35% pacjentów wystąpią działania niepożądane. W większości dotyczą one układu pokarmowego i nerwowego. W przypadku wystąpienia takich działań na początku leczenia cysteaminą, tymczasowe zaprzestanie podawania preparatu, a następnie stopniowe ponowne wprowadzenie leczenia może przyczynić się do poprawienia tolerancji preparatu.

Obserwowane działania niepożądane zestawione zostały poniżej, z podziałem na narządy oraz częstość występowania. Częstości występowania są definiowane jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) i niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Badania diagnostyczne	<i>Często</i> : nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Niezbyt często</i> : leukopenia
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Często</i> : ból głowy, encefalopatia

	<i>Niezbyt często:</i> senność, drgawki
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Bardzo często:</i> wymioty, nudności, biegunka
	<i>Często:</i> ból brzucha, cuchnący oddech, niestrawność, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit
	<i>Niezbyt często:</i> owrzodzenie trawienne
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Niezbyt często:</i> zespół nerczycowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Często:</i> nieprzyjemny zapach skóry, wysypka <i>Niezbyt często:</i> zmiany barwy włosów, rozstępy skórne, kruchość skóry (guzopodobne mięczakowate zmiany skórne w okolicy łokci)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Niezbyt często:</i> nadmierny wyprost w stawach, bóle nóg, koślawość kolan, osteopenia, złamanie kompresyjne, skrzywienie boczne kręgosłupa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Bardzo często:</i> anoreksja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Bardzo często:</i> letarg, gorączka <i>Często:</i> osłabienie
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Niezbyt często:</i> reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne	<i>Niezbyt często:</i> nerwowość, omamy

Stwierdzano występowanie zespołu nerczycowego w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, ze stopniową poprawą stanu po zaprzestaniu leczenia. W niektórych przypadkach w badaniach histologicznych stwierdzano błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek w przeszczepie allogenicznym nerki i zapalenie śródmiąższowe nerek, związane z nadwrażliwością na preparat.

Opisywano objawy na łokciach przypominające zespół Ehlersa i Danlosa, a także zaburzenia naczyniowe u dzieci długotrwale leczonych dużymi dawkami różnych preparatów cysteaminy (cysteamina, chlorowodorek cysteaminy lub dwuwinian cysteaminy), zwykle większymi od dawki maksymalnej 1,95 g/m<sup>2</sup>/dobę.

W niektórych przypadkach tym zmianom skórnym towarzyszyła proliferacja naczyniowa rozstępy skórne oraz zmiany kostne widoczne dopiero w badaniu radiologicznym. Opisywano następujące zaburzenia kośćca: koślawość kolan, ból kończyn dolnych, przeprost w stawach, osteopenię, złamania kompresyjne i skoliozę.

W przypadkach, w których wykonywano badania histopatologiczne skóry, wykazywały one zmiany o typie *angioendotheliomatosis*.

Jeden pacjent zmarł w następstwie znacznych zmian naczyniowych i ostrego niedokrwienia mózgu. U niektórych pacjentów zmiany skórne w okolicy łokci ustępują po zmniejszeniu dawki preparatu CYSTAGON.

Uważa się, że cysteamina wpływa na proces poprzecznego łączenia włókien kolagenowych (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem [krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V](#).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie cysteaminy może spowodować postępujący letarg.

W przypadku przedawkowania należy odpowiednio podtrzymywać czynność układu oddechowego i układu krążenia. Specyficzna odtrutka nie jest znana. Nie jest wiadomo czy cysteamina ulega usunięciu z organizmu na drodze hemodializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm, kod ATC: A16AA04.

U osobników zdrowych i pacjentów heterozygotycznych badanych na obecność cystynozy, stężenie cystyny w krwinkach białych wynosi odpowiednio  $< 0,2$  i zazwyczaj poniżej  $1$  nmol hemicystyny/mg białka. U osobników z cystynozą nefropatyczną występuje zwiększenie stężenia cystyny w krwinkach białych powyżej  $2$  nmol hemicystyny/mg białka.

Cysteamina reaguje z cystyną tworząc mieszany dwusiarczek cysteaminy i cysteiny oraz cysteinę. Mieszany dwusiarczek jest następnie przenoszony z lizosomów przez niezaburzony układ transportu lizyny. Zmniejszenie stężenia cystyny w krwinkach białych jest skorelowane ze stężeniem cysteaminy w osoczu krwi przez ponad sześć godzin po podaniu preparatu CYSTAGON.

Stężenie cystyny w krwinkach białych osiąga wartość minimalną (wartość średnia ( $\pm$  SD):  $1,8 \pm 0,8$  godziny) nieco później niż obserwowane jest maksymalne stężenie cysteaminy w osoczu (wartość średnia ( $\pm$ SD):  $1,4 \pm 0,4$  godziny) i powraca do wartości początkowej w momencie, gdy stężenie cysteaminy w osoczu zmniejszy się po 6 godzinach po podaniu dawki.

W jednym z badań klinicznych wartość początkowa dla stężenia cystyny w krwinkach białych wynosiła  $3,73$  (zakres  $0,13$  do  $19,8$ ) nmol hemicystyny/mg białka i utrzymywała się w pobliżu wartości  $1$  nmol hemicystyny/mg białka, gdy stosowano dawki cysteaminy, w zakresie od  $1,3$  do  $1,95$  g/m<sup>2</sup>/dobę.

We wcześniejszym badaniu klinicznym, obejmującym grupę 94 dzieci ze stwierdzoną cystynozą nefropatyczną, pacjentów leczono zwiększającymi dawkami cysteaminy w celu osiągnięcia stężenia cystyny w krwinkach białych poniżej  $2$  nmol hemicystyny/mg białka, w ciągu 5 do 6 godzin po podaniu dawki i porównywano wynik z wcześniejszą grupą kontrolną liczącą 17 dzieci, którym podawano placebo. Podstawowymi wyznacznikami skuteczności preparatu były stężenie kreatyniny w surowicy oraz obliczony klirens kreatyniny, a także wzrost dziecka (wysokość ciała). Średnie stężenie cystyny w krwinkach białych wynosiło w trakcie leczenia  $1,7 \pm 0,2$  nmol hemicystyny/mg białka. U pacjentów leczonych cysteaminą, przez cały czas utrzymywała się prawidłowa filtracja kłębuszkowa. W przeciwieństwie do powyższego, u pacjentów, którym podawano placebo następowało stopniowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi. U pacjentów poddawanych leczeniu stwierdzono utrzymanie procesu wzrostu, w przeciwieństwie do pacjentów nie leczonych. Jednakże szybkość wzrostu nie zwiększyła się wystarczająco, tak aby umożliwić osiągnięcie przez pacjentów wzrostu prawidłowego dla wieku dziecka. Leczenie nie miało wpływu na czynność kanalików nerkowych. W dwóch innych badaniach uzyskano podobne wyniki.

W przypadku wszystkich badań, reakcja pacjentów na leczenie była lepsza, gdy leczenie rozpoczynano w młodszym wieku i gdy była zachowana prawidłowa czynność nerek.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej doustnej dawki dwuwinianu cysteaminy, stanowiącej równoważnik  $1,05$  g cysteaminy w postaci wolnej zasady, średnie wartości ( $\pm$  SD) czasu upływającego do wystąpienia stężenia maksymalnego oraz średnie wartości maksymalnego stężenia w osoczu wynosiły odpowiednio  $1,4 (\pm 0,5)$  godziny oraz  $4,0 (\pm 1,0)$   $\mu$ g/ml. W stanie stacjonarnym wartości te wynoszą odpowiednio  $1,4 (\pm 0,4)$  godziny i  $2,6 (\pm 0,9)$   $\mu$ g/ml, po dawkach w przedziale od 225 do 550 mg.

Dwuwinian cysteaminy (CYSTAGON) jest biorównoważny w stosunku do chlorowodoru cysteaminy oraz fosfocysteaminy.

*In vitro* wiązanie cysteaminy z białkami osocza, następuje głównie z albuminami, jest niezależne od stężenia preparatu w osoczu w zakresie dawek terapeutycznych, z wartością średnią ( $\pm$ SD) wynoszącą 54,1 % ( $\pm$  1,5). U pacjentów wiązanie z białkami osocza w stanie stacjonarnym jest podobne: odpowiednio 53,1 % ( $\pm$  3,6) oraz 51,1 % ( $\pm$  4,5) po 1,5 i 6 godzinach od podania dawki.

W badaniach farmakokinetycznych wykonanych z udziałem 24 zdrowych ochotników przez okres 24 godzin, wartość średnia ( $\pm$ SD) okresu półtrwania w fazie eliminacji wynosiła 4,8 ( $\pm$  1,8) godziny. U czterech pacjentów wydalanie nie zmienionej cysteaminy z moczem mieściło się w zakresie od 0,3 % do 1,7% całkowitej dawki dobowej; większość cysteaminy jest wydalana w postaci siarczanu.

Bardzo ograniczona ilość danych sugeruje, że parametry farmakokinetyczne cysteaminy nie ulegają istotnej zmianie w organizmie pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek. Brak informacji dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Wykonane zostały badania genotoksyczności: chociaż w opublikowanych badaniach dotyczących stosowania cysteaminy donoszono o indukcji aberracji chromosomowych w kulturach eukariotycznych linii komórkowych, specyficzne badania dotyczące dwuwinienu cysteaminy nie wykazały żadnego działania mutagennego w teście Ames ani działania klastogennego w teście mikrojądrowym u myszy.

Badania dotyczące wpływu na reprodukcję wykazały toksyczne działanie na rozwój zarodka i płodu (resorpcja i utrata zarodka po zagnieżdżeniu) u szczurów podczas stosowania dawki 100 mg/kg/dobę i królików otrzymujących cysteaminę w dawce 50 mg/kg/dobę. U szczurów opisane zostało działanie teratogenne w przypadku, gdy cysteamina była podawana w okresie organogenezy w dawce 100 mg/kg/dobę.

Odpowiada to dawce 0,6 g/m<sup>2</sup>/dobę u szczurów, co stanowi mniej niż połowę zalecanej klinicznej dawki podtrzymującej cysteaminy, czyli 1,30 g/m<sup>2</sup>/dobę. Zmniejszenie płodności szczurów zaobserwowano podczas stosowania dawki 375 mg/kg/dobę. Dawka ta powodowała opóźnienie przyrostu masy ciała. Podczas stosowania tej dawki następowało także zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz współczynnika przeżycia potomstwa w okresie laktacji. Duże dawki cysteaminy zaburzają zdolność samic do karmienia potomstwa. Pojedyncze dawki hamują wydzielanie prolaktyny u zwierząt. Podawanie cysteaminy u noworodków szczurzych indukuje występowanie zaćmy.

Duże dawki cysteaminy, podawane doustnie lub pozajelitowo powodują powstawanie wrzodów dwunastnicy u szczurów i myszy, ale nie u małp. Doświadczalne podawanie preparatu powoduje zmniejszone wydzielanie somatostatyny u kilku gatunków zwierząt. Następstwa takiego działania w przypadku klinicznego zastosowania preparatu nie są znane.

Nie wykonano badań preparatu CYSTAGON dotyczących rakotwórczości.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Zawartość kapsułki:

celuloza mikrokrystaliczna,  
skrobia poddana wstępnej żelifikacji,  
stearynian magnezowy/laurylosiarczan sodowy,  
krzemionka koloidalna,  
sól sodowa kroskarmelozy

Otoczka kapsułki:

żelatyna,  
dwutlenek tytanowy,

czarny atrament na kapsułce twardej zawierający E172.

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres trwałości**

2 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Pojemniki przechowywać szczelnie zamknięte w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelki wykonane z HDPE zawierające 100 i 500 kapsułek twardych. W butelce umieszczony jest wkład osuszający zawierający węgiel aktywowany oraz granulki krzemionki koloidalnej.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Nie dotyczy.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/97/039/001 (100 kapsułek twardych w butelce), EU/1/97/039/002 (500 kapsułek twardych w butelce).

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 czerwca 1997 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 czerwca 2007 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.



## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CYSTAGON 150 mg kapsułki twarde

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg cysteaminy (w postaci dwuwinienu merkaptaminy).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Białe, nieprzezroczyste kapsułki twarde z oznaczeniem CYSTAGON 150 na dolnej części i RECORDATI RARE DISEASES na górnej części kapsułki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

CYSTAGON jest wskazany w leczeniu potwierdzonej cystynozy nefropatycznej. Cysteamina ogranicza gromadzenie cystyny w niektórych komórkach (np. w krwinkach białych, komórkach mięśniowych i komórkach wątroby) u pacjentów z cystynozą nefropatyczną, a jeśli leczenie zostaje rozpoczęte wcześniej, opóźnia rozwój niewydolności nerek.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem CYSTAGON powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu cystynozy.

Celem leczenia jest utrzymanie stężenia cystyny w krwinkach białych poniżej 1 nmol hemicystyny/mg białka. Z tego względu w celu odpowiedniego dostosowania dawki konieczne jest kontrolowanie stężenia cystyny w krwinkach białych. Stężenie cystyny w krwinkach białych należy oznaczyć po 5 do 6 godzinach po podaniu dawki i na początku leczenia kontrolować często (np. co miesiąc), a po ustaleniu stałej dawki, co 3-4 miesiące.

- *U dzieci w wieku do 12 lat* dawka preparatu CYSTAGON powinna być ustalana w oparciu o pole powierzchni ciała ( $\text{g/m}^2/\text{dobę}$ ). Dawka zalecana wynosi  $1,30 \text{ g/m}^2/\text{dobę}$  w przeliczeniu na wolną zasadę, w dawkach podzielonych, cztery razy na dobę.
- *U pacjentów w wieku powyżej 12 lat i o masie ciała większej niż 50 kg* zalecana dawka preparatu CYSTAGON wynosi  $2 \text{ g/dobę}$  w dawkach podzielonych cztery razy na dobę.

Dawka początkowa powinna stanowić 1/4 do 1/6 spodziewanej dawki podtrzymującej i powinna być stopniowo zwiększana przez okres 4-6 tygodni, w celu uniknięcia nietolerancji preparatu. Dawkę należy zwiększać w przypadku dostatecznej tolerancji na preparat i gdy stężenie cystyny w krwinkach białych utrzymującej się  $>1 \text{ nmol hemicystyny/mg białka}$ . Maksymalna dawka preparatu CYSTAGON stosowana w badaniach klinicznych wynosiła  $1,95 \text{ g/m}^2/\text{dobę}$ .

Nie zaleca się stosowania dawek większych niż  $1,95 \text{ g/m}^2/\text{dobę}$  (patrz punkt 4.4).

Przyswajalność cysteaminy można zwiększyć, zażywając produkt leczniczy bezpośrednio po jedzeniu lub w czasie posiłku.

U dzieci w wieku około 6 lat i młodszych, u których istnieje ryzyko zachłyśnięcia, należy otworzyć twardą kapsułkę i wysypać zawartość kapsułki na pokarm. Doświadczenie wykazało, że produkty

spożywcze takie jak mleko, ziemniaki oraz inne produkty zawierające skrobię wydają się być odpowiednie do mieszania z proszkiem z kapsułki. Natomiast generalnie należy unikać kwaśnych napojów, takich jak sok pomarańczowy, ponieważ proszek nie miesza się dobrze z takimi płynami i może ulegać wytrąceniu.

*Pacjenci poddawani dializie i pacjenci po przeszczepie:*

W pewnych przypadkach stosowania preparatu stwierdzono, że niektóre postacie cysteamininy nie są dobrze tolerowane (tzn. powodują wystąpienie większej liczby zdarzeń niepożądanych) przez pacjentów dializowanych. U takich pacjentów zalecane jest ściśle monitorowanie stężenia cystyny w krwinkach białych.

*Pacjenci z niewydolnością wątroby:*

Zazwyczaj nie jest wymagane dostosowanie dawkowania, należy jednak kontrolować stężenie cystyny w krwinkach białych.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie preparatu CYSTAGON jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią. Preparatu CYSTAGON nie należy stosować w okresie ciąży, w szczególności w pierwszym trymestrze, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.6 oraz punkt 5.3), stwierdzono bowiem, że preparat ten wykazuje działanie teratogenne u zwierząt.

CYSTAGON jest przeciwwskazany u pacjentów, u których rozwinęła się nadwrażliwość na penicylaminę.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Aby zapewnić maksymalną skuteczność leczenia, leczenie preparatem CYSTAGON należy rozpocząć niezwłocznie po potwierdzeniu diagnozy cystynozy nefropatycznej.

Wymagane jest potwierdzenie cystynozy na podstawie zarówno objawów klinicznych, jak i badań biochemicznych (oznaczanie stężenia cystyny w krwinkach białych).

Opisywano objawy na łokciach przypominające zespół Ehlersa i Danlosa, a także zaburzenia naczyniowe, u dzieci leczonych dużymi dawkami różnych preparatów cysteamininy (cysteamina, chlorowodrek cysteamininy lub dwuwinian cysteamininy), zwykle większymi od dawki maksymalnej 1,95 g/m<sup>2</sup>/dobę. Tym zmianom skórnym towarzyszyła proliferacja naczyniowa, rozstępy skórne oraz zmiany kostne.

Z tego względu zaleca się regularne badanie skóry oraz rozważenie, w razie wskazań, wykonania badań rentgenowskich kości. Należy także zalecić pacjentowi lub jego opiekunom samokontrolę skóry. W przypadku wystąpienia podobnych zmian w obrębie skóry lub kości zalecane jest zmniejszenie dawki preparatu CYSTAGON.

Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 1,95 g/m<sup>2</sup>/dobę (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Zalecana jest regularna kontrola morfologii krwi.

Nie stwierdzono, aby cysteamina podawana doustnie zapobiegała gromadzeniu się kryształów cystyny w oku. Z tego względu jeśli pacjent otrzymuje oczny roztwór cysteamininy, należy kontynuować jego podawanie.

W odróżnieniu od fosfocysteamininy CYSTAGON nie zawiera fosforanów. Większość pacjentów będzie otrzymywać leki uzupełniające niedobór fosforanów. Może być konieczna zmiana dawkowania tych leków jeśli CYSTAGON zostanie zastąpiony fosfocysteaminą.

Całych kapsułek twardych preparatu CYSTAGON nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej ok. 6 lat ze względu na ryzyko zachłyśnięcia (patrz punkt 4.2).

Należy uważać, aby nie połączyć pojemnika ze środkiem osuszającym znajdującym się w butelce.

#### 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. CYSTAGON można podawać z elektrolitami oraz lekami uzupełniającymi niedobory składników mineralnych, koniecznymi w leczeniu zespołu Fanconiego, a także z witaminą D i hormonami tarczycy. U niektórych pacjentów stosowano jednocześnie indometacynę i CYSTAGON. W przypadku pacjentów z przeszczepem nerki stosowane było jednocześnie z cysteaminą leczenie zapobiegające odrzucaniu przeszczepów.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania dwuwinienu cysteaminy u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym działanie teratogenne (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Wpływ nie leczonej cystynozy na przebieg ciąży również nie jest znany.

Z tego względu preparatu CYSTAGON nie należy stosować w okresie ciąży, w szczególności w pierwszym trymestrze, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

W przypadku stwierdzenia ciąży oraz w przypadku planowania ciąży, konieczne jest staranne ponowne rozważenie potrzeby stosowania preparatu, a pacjentka musi zostać poinformowana o możliwym ryzyku związanym z teratogennym działaniem cysteaminy.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo czy CYSTAGON przenika do mleka kobiecego. Niemniej, ze względu na wyniki badań na zwierzętach, którymi objęto samice w okresie karmienia piersią oraz potomstwo (patrz punkt 5.3), przeciwwskazane jest karmienie piersią przez kobiety zażywające CYSTAGON.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

CYSTAGON wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. CYSTAGON może powodować senność. Z chwilą rozpoczęcia leczenia, pacjenci nie powinni wykonywać czynności potencjalnie niebezpiecznych, dopóki nie jest znany wpływ produktu leczniczego na pacjenta.

#### 4.8 Działania niepożądane

Należy oczekiwać, że u ok. 35% pacjentów wystąpią działania niepożądane. W większości dotyczą one układu pokarmowego i nerwowego. W przypadku wystąpienia takich działań na początku leczenia cysteaminą, tymczasowe zaprzestanie podawania preparatu, a następnie stopniowe ponowne wprowadzenie leczenia może przyczynić się do poprawienia tolerancji preparatu.

Obserwowane działania niepożądane zestawione zostały poniżej z podziałem na narządy oraz częstość występowania. Częstości występowania są definiowane jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) i niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Badania diagnostyczne	<i>Często</i> : nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Niezbyt często</i> : leukopenia
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Często</i> : ból głowy, encefalopatia

	<i>Niezbyt często</i> : senność, drgawki
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Bardzo często</i> : wymioty, nudności, biegunka <i>Często</i> : ból brzucha, cuchnący oddech, niestrawność, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit <i>Niezbyt często</i> : owrzodzenie trawienne
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Niezbyt często</i> : zespół nerczycowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Często</i> : nieprzyjemny zapach skóry, wysypka <i>Niezbyt często</i> : zmiany barwy włosów, rozstępy skórne, kruchość skóry (guzopodobne mięczakowate zmiany skórne w okolicy łokci)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej	<i>Niezbyt często</i> : nadmierny wyprost w stawach, bóle nóg, koślawość kolan, osteopenia, złamanie kompresyjne, skrzywienie boczne kręgosłupa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Bardzo często</i> : anoreksja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Bardzo często</i> : letarg, gorączka <i>Często</i> : osłabienie
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Niezbyt często</i> : reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne	<i>Niezbyt często</i> : nerwowość, omamy

Stwierdzano wystąpienie zespołu nerczycowego w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, ze stopniową poprawą stanu po zaprzestaniu leczenia. W niektórych przypadkach w badaniach histologicznych stwierdzano błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek w przeszczepie allogenicznym nerki i zapalenie śródmiąższowe nerek, związane z nadwrażliwością na preparat.

Opisywano objawy na łokciach przypominające zespół Ehlersa i Danlosa, a także zaburzenia naczyniowe, u dzieci długotrwale leczonych dużymi dawkami różnych preparatów cysteaminy (cysteamina, chlorowodorek cysteaminy lub dwuwinian cysteaminy), zwykle większymi od dawki maksymalnej 1,95 g/m<sup>2</sup>/dobę.

W niektórych przypadkach tym zmianom skórnym towarzyszyła proliferacja naczyniowa, rozstępy skórne oraz zmiany kostne widoczne dopiero w badaniu radiologicznym. Opisywano następujące zaburzenia kośćca: koślawość kolan, ból kończyn dolnych, przeprost w stawach, osteopenię, złamania kompresyjne i skoliozę.

W przypadkach, w których wykonywano badania histopatologiczne skóry, wykazywały one zmiany o typie *angioendotheliomatosis*.

Jeden pacjent zmarł w następstwie znacznych zmian naczyniowych i ostrego niedokrwienia mózgu. U niektórych pacjentów zmiany skórne w okolicy łokci ustępują po zmniejszeniu dawki preparatu CYSTAGON.

Uważa się, że cysteamina wpływa na proces poprzecznego łączenia włókien kolagenowych (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie cysteaminy może spowodować postępujący letarg.

W przypadku przedawkowania należy odpowiednio podtrzymywać czynność układu oddechowego i układu krążenia. Specyficzna odtrutka nie jest znana. Nie jest wiadomo czy cysteamina ulega usunięciu z organizmu na drodze hemodializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm, kod ATC: A16AA04.

U osobników zdrowych i pacjentów heterozygotycznych badanych na obecność cystynozy, stężenie cystyny w krwinkach białych wynosi odpowiednio  $< 0,2$  i zazwyczaj poniżej  $1 \text{ nmol hemicystyny/mg}$  białka. U osobników z cystynozą nefropatyczną występuje zwiększenie stężenia cystyny w krwinkach białych powyżej  $2 \text{ nmol hemicystyny/mg}$  białka.

Cysteamina reaguje z cystyną tworząc mieszany dwusiarczek cysteaminy i cysteiny oraz cysteinę. Mieszany dwusiarczek jest następnie przenoszony z lizosomów przez niezaburzony układ transportu lizyny. Zmniejszenie stężenia cystyny w krwinkach białych jest skorelowane ze stężeniem cysteaminy w osoczu krwi przez ponad sześć godzin po podaniu preparatu CYSTAGON.

Stężenie cystyny w krwinkach białych osiąga wartość minimalną (wartość średnia ( $\pm$  SD):  $1,8 \pm 0,8$  godziny) nieco później niż obserwowane jest maksymalne stężenie cysteaminy w osoczu (wartość średnia ( $\pm$  SD):  $1,4 \pm 0,4$  godziny) i powraca do wartości początkowej w momencie, gdy stężenie cysteaminy w osoczu zmniejszy się po 6 godzinach po podaniu dawki.

W jednym z badań klinicznych wartość początkowa dla stężenia cystyny w krwinkach białych wynosiła  $3,73$  (zakres  $0,13$  do  $19,8$ )  $\text{nmol hemicystyny/mg}$  białka i utrzymywała się w pobliżu wartości  $1 \text{ nmol hemicystyny/mg}$  białka, gdy stosowano dawki cysteaminy w zakresie od  $1,3$  do  $1,95 \text{ g/m}^2/\text{dobę}$ .

We wcześniejszym badaniu klinicznym obejmującym grupę 94 dzieci ze stwierdzoną cystynozą nefropatyczną, pacjentów leczono zwiększającymi dawkami cysteaminy w celu osiągnięcia stężenia cystyny w krwinkach białych poniżej  $2 \text{ nmol hemicystyny/mg}$  białka w ciągu 5 do 6 godzin po podaniu dawki i porównywano wynik z wcześniejszą grupą kontrolną liczącą 17 dzieci, którym podawano placebo. Podstawowymi wyznacznikami skuteczności preparatu były stężenie kreatyniny w surowicy oraz obliczony klirens kreatyniny, a także wzrost dziecka (wysokość ciała). Średnie stężenie cystyny w krwinkach białych wynosiło w trakcie leczenia  $1,7 \pm 0,2 \text{ nmol hemicystyny/mg}$  białka. U pacjentów leczonych cysteaminą, przez cały czas utrzymywała się prawidłowa filtracja kłębuszkowa. W przeciwieństwie do powyższego, u pacjentów, którym podawano placebo następowało stopniowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi. U pacjentów poddawanych leczeniu stwierdzono utrzymanie procesu wzrostu, w przeciwieństwie do pacjentów nie leczonych. Jednakże szybkość wzrostu nie zwiększyła się wystarczająco tak, aby umożliwić osiągnięcie przez pacjentów wzrostu prawidłowego dla wieku dziecka. Leczenie nie miało wpływu na czynność kanalików nerkowych. W dwóch innych badaniach uzyskano podobne wyniki.

W przypadku wszystkich badań, reakcja pacjentów na leczenie była lepsza, gdy leczenie rozpoczynano w młodszym wieku i gdy była zachowana prawidłowa czynność nerek.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej doustnej dawki dwuwinienu cysteaminy stanowiącej równoważnik  $1,05 \text{ g}$  cysteaminy w postaci wolnej zasady, średnie wartości ( $\pm$  SD) czasu upływającego do wystąpienia stężenia maksymalnego oraz średnie wartości maksymalnego stężenia w osoczu wynosiły odpowiednio  $1,4 (\pm 0,5)$  godziny oraz  $4,0 (\pm 1,0) \mu\text{g/ml}$ . W stanie stacjonarym wartości te wynoszą odpowiednio  $1,4 (\pm 0,4)$  godziny i  $2,6 (\pm 0,9) \mu\text{g/ml}$ , po dawkach w przedziale od  $225$  do  $550 \text{ mg}$ .

Dwuwinian cysteaminy (CYSTAGON) jest biorównoważny w stosunku do chlorowodorku cysteaminy oraz fosfocysteaminy.

*In vitro* wiązanie cysteaminy z białkami osocza następuje głównie z albuminami, jest niezależne od stężenia preparatu w osoczu w zakresie dawek terapeutycznych, z wartością średnią ( $\pm$  SD) wynoszącą 54,1 % ( $\pm$  1,5). U pacjentów wiązanie z białkami osocza w stanie stacjonarnym jest podobne: odpowiednio 53,1 % ( $\pm$  3,6) oraz 51,1 % ( $\pm$  4,5) po 1,5 i 6 godzinach od podania dawki .

W badaniach farmakokinetycznych wykonanych z udziałem 24 zdrowych ochotników przez okres 24 godzin, wartość średnia ( $\pm$  SD) okresu półtrwania w fazie eliminacji wynosiła 4,8 ( $\pm$  1,8) godziny.

U czterech pacjentów wydalanie nie zmienionej cysteaminy z moczem mieściło się w zakresie od 0,3 % do 1,7% całkowitej dawki dobowej; większość cysteaminy jest wydalana w postaci siarczanu.

Bardzo ograniczona ilość danych sugeruje, że parametry farmakokinetyczne cysteaminy nie ulegają istotnej zmianie w organizmie pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek. Brak informacji dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Wykonane zostały badania genotoksyczności: chociaż w opublikowanych badaniach dotyczących stosowania cysteaminy donoszono o indukcji aberracji chromosomowych w kulturach eukariotycznych linii komórkowych, specyficzne badania dotyczące dwuwinienu cysteaminy nie wykazały żadnego działania mutagennego w teście Ames ani działania klastogennego w teście mikrojądrowym u myszy.

Badania dotyczące wpływu na reprodukcję wykazały toksyczne działanie na rozwój zarodka i płodu (resorpcja i utrata zarodka po zagnieżdżeniu) u szczurów podczas stosowania dawki 100 mg/kg/dobę i królików otrzymujących cysteaminę w dawce 50 mg/kg/dobę. U szczurów opisane zostało działanie teratogenne w przypadku gdy cysteamina była podawana w okresie organogenezy w dawce 100 mg/kg/dobę.

Odpowiada to dawce 0,6 g/m<sup>2</sup>/dobę u szczurów, co stanowi mniej niż połowę zalecanej klinicznej dawki podtrzymującej cysteaminy, czyli 1,30 g/ m<sup>2</sup>/dobę. Zmniejszenie płodności szczurów zaobserwowano podczas stosowania dawki 375 mg/kg/dobę. Dawka ta powodowała opóźnienie przyrostu masy ciała. Podczas stosowania tej dawki następowało także zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz współczynnika przeżycia potomstwa w okresie laktacji. Duże dawki cysteaminy zaburzają zdolność samic do karmienia potomstwa. Pojedyncze dawki hamują wydzielanie prolaktyny u zwierząt. Podawanie cysteaminy u noworodków szczurzych indukuje występowanie zaćmy.

Duże dawki cysteaminy, podawane doustnie lub pozajelitowo powodują powstawanie wrzodów dwunastnicy u szczurów i myszy, ale nie u małp. Doświadczalne podawanie preparatu powoduje zmniejszenie wydzielania somatostatyny u kilku gatunków zwierząt. Następstwa takiego działania w przypadku klinicznego zastosowania preparatu nie są znane.

Nie wykonano żadnych badań preparatu CYSTAGON dotyczących rakotwórczości.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Zawartość kapsułki:

celuloza mikrokrystaliczna,  
skrobia poddana wstępnej żelifikacji,  
stearynian magnezowy/laurylosiarczan sodowy,  
krzemionka koloidalna,  
sól sodowa kroskarmelozy

Otoczka kapsułki:

żelatyna,

dwutlenek tytanowy,  
czarny atrament na kapsułce twardej zawierający E172.

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres trwałości**

2 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Pojemniki przechowywać szczelnie zamknięte w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelki wykonane z HDPE, zawierające 100 i 500 kapsułek twardych. W butelce umieszczony jest wkład osuszający zawierający węgiel aktywowany oraz granulki krzemionki koloidalnej.  
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Nie dotyczy.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/97/039/003 (100 kapsułek twardych w butelce), EU/1/97/039/004 (500 kapsułek twardych w butelce).

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 czerwca 1997 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 czerwca 2007 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**



## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

lub

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE CYSTAGON 50 mg x 100 kapsulek twardych**

**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE CYSTAGON 50 mg x 500 kapsulek twardych**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CYSTAGON 50 mg kapsułki twarde  
Cysteamina

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg cysteaminy (w postaci dwuwinienu merkaptaminy).

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

100 kapsulek twardych (z wkładem osuszającym w butelce)  
500 kapsulek twardych (z wkładem osuszającym w butelce)

### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Należy uważać, aby nie połknąć pojemnika ze środkiem osuszającym znajdującym się w butelce.

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności {MM/RRRR}

### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Pojemniki przechowywać szczelnie zamknięte w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/97/039/001 – 100 kapsułek twardych  
EU/1/97/039/002 – 500 kapsułek twardych

**13. NUMER SERII**

Numer serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Cystagon 50 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE CYSTAGON 150 mg x 100 kapsulek twardych****ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE CYSTAGON 150 mg x 500 kapsulek twardych****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CYSTAGON 150 mg kapsułki twarde  
Cysteamina

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg cysteaminy (w postaci dwuwinienu merkaptaminy).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

100 kapsulek twardych (z wkładem osuszającym w butelce)  
500 kapsulek twardych (z wkładem osuszającym w butelce)

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Należy uważać, aby nie połknąć pojemnika ze środkiem osuszającym znajdującym się w butelce.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności {MM/RRRR}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Pojemniki przechowywać szczelnie zamknięte w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/97/039/003 – 100 kapsułek twardych  
EU/1/97/039/004 – 500 kapsułek twardych

**13. NUMER SERII**

Numer serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Cystagon 150 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA POJEMNIK CYSTAGON 50 mg x 100 kapsulek twardych**  
**ETYKIETA NA POJEMNIK CYSTAGON 50 mg x 500 kapsulek twardych**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CYSTAGON 50 mg kapsułki twarde  
Cysteamina

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg cysteaminy (w postaci dwuwinienu merkaptaminy).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

100 kapsulek twardych (z wkładem osuszającym w butelce)  
500 kapsulek twardych (z wkładem osuszającym w butelce)

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Należy uważać, aby nie połknąć pojemnika ze środkiem osuszającym znajdującym się w butelce.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności {MM/RRRR}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Pojemniki przechowywać szczelnie zamknięte w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI**



**WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/97/039/001 – 100 kapsułek twardych  
EU/1/97/039/002 – 500 kapsułek twardych

**13. NUMER SERII**

Numer serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA POJEMNIK CYSTAGON 150 mg x 100 kapsulek twardych**  
**ETYKIETA NA POJEMNIK CYSTAGON 150 mg x 500 kapsulek twardych**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CYSTAGON 150 mg kapsułki twarde  
Cysteamina

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg cysteaminy (w postaci dwuwinianu merkaptaminy).

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

100 kapsulek twardych (z wkładem osuszającym w butelce)  
500 kapsulek twardych (z wkładem osuszającym w butelce)

### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie doustne.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Należy uważać, aby nie połknąć pojemnika ze środkiem osuszającym znajdującym się w butelce.

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności {MM/RRRR}

### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Pojemniki przechowywać szczelnie zamknięte w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/97/039/003 – 100 kapsułek twardych  
EU/1/97/039/004 – 500 kapsułek twardych

**13. NUMER SERII**

Numer serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Cystagon 50 mg kapsułki twarde Cystagon 150 mg kapsułki twarde dzuwinian cysteaminy (dzuwinian merkaptaminy)

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek CYSTAGON i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CYSTAGON
3. Jak stosować lek CYSTAGON
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek CYSTAGON
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek CYSTAGON i w jakim celu się go stosuje

Cystynozą (cystynozą nefropatyczną) jest chorobą metaboliczną, w której występuje nagromadzenie nadmiernych ilości aminokwasu cystyny w różnych narządach, np. nerkach, gałkach ocznych, mięśniach, trzustce i mózgu. Nagromadzenie cystyny powoduje uszkodzenie nerek oraz wydalanie nadmiernych ilości glukozy, białek i elektrolitów. W poszczególnych narządach zmiany występują w różnym wieku.

CYSTAGON przepisuje się w celu leczenia tej rzadkiej choroby dziedzicznej. CYSTAGON reaguje z cystyną w celu zmniejszenia jej stężenia w komórkach.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CYSTAGON

##### Kiedy nie stosować leku CYSTAGON:

- jeśli pacjent (lub dziecko) ma uczulenie na dzuwinian cysteaminy, penicylaminę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjentka jest w ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży,
- jeśli pacjentka karmi piersią.

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Jeżeli u pacjenta (lub dziecka) potwierdzono rozpoznanie choroby na podstawie badania zawartości cystyny w leukocytach, jak najszybciej należy rozpocząć leczenie preparatem CYSTAGON.
- W kilku przypadkach u dzieci leczonych dużymi dawkami różnych preparatów cysteaminy stwierdzono występowanie zmian skórnych w okolicy łokci w postaci małych twardych guzków. Zmianom tym towarzyszyły rozstępy skórne oraz zmiany kostne, takie jak złamania i zniekształcenia kości oraz wiotkość stawów. Lekarz może zlecić wykonywanie regularnego badania lekarskiego i rentgenowskiego skóry oraz kości, aby monitorować działanie produktu. Zalecane jest także sprawdzanie skóry w ramach samokontroli. W przypadku stwierdzenia jakiegokolwiek nieprawidłowości skórnych lub kostnych należy niezwłocznie powiadomić lekarza.
- Lekarz może zlecić regularne badania kontrolne morfologii krwi.

- Stwierdzono, że lek CYSTAGON nie zapobiega gromadzeniu się kryształów cystyny w oku. Z tego względu jeśli pacjent otrzymuje oczny roztwór cysteaminy, należy kontynuować jego podawanie.
- W odróżnieniu od fosfocysteaminy, innej substancji czynnej, zbliżonej do dwuwinienu cysteaminy, CYSTAGON nie zawiera fosforanów. Być może pacjent otrzymuje już leki uzupełniające niedobór fosforanów. Może być konieczna zmiana dawkowania tych leków, jeśli CYSTAGON zostanie zastąpiony fosfocysteaminą.  
Nie należy podawać kapsułek dzieciom w wieku poniżej 6 lat, aby nie dopuścić do zachłyśnięcia.
- Należy uważać, aby nie połączyć pojemnika ze środkiem osuszającym znajdującym się w butelce.

### **Lek CYSTAGON a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

### **Stosowanie leku CYSTAGON z jedzeniem i pićm**

U dzieci w wieku poniżej około sześciu lat można otworzyć kapsułkę twardą, a jej zawartość wysypać na pokarm (np. mleko, ziemniaki i inne produkty spożywcze zawierające skrobię) lub wymieszać lek z jedzeniem. Leku nie należy mieszać z kwaśnymi napojami, takimi jak sok pomarańczowy. W celu uzyskania pełnej informacji na ten temat, należy zwrócić się do lekarza.

### **Ciąża**

Nie należy stosować leku CYSTAGON w okresie ciąży. W przypadku planowania ciąży należy zasięgnąć rady lekarza.

### **Karmienie piersią**

Leku CYSTAGON nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

CYSTAGON może powodować senność. Z chwilą rozpoczęcia leczenia pacjent dorosły lub dziecko nie powinni wykonywać czynności potencjalnie niebezpiecznych, dopóki nie zostanie dobrze poznany wpływ leku na organizm.

## **3. Jak stosować lek CYSTAGON**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub lekarza pediatry. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Dawka leku CYSTAGON przepisana konkretnej osobie dorosłej lub dziecku jest zależna od wieku i masy ciała pacjenta.

W przypadku dzieci w wieku do 12 lat dawka zostanie ustalona na podstawie wielkości ciała (pola powierzchni ciała) i zazwyczaj będzie wynosiła 1,30 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała/dobę.

U pacjentów w wieku powyżej 12 lat i o masie ciała większej niż 50 kg, dawka wynosi zazwyczaj 2 g/dobę.

W każdym przypadku zwykła dawka leku nie powinna być większa niż 1,95 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała/dobę. CYSTAGON należy podawać lub zażywać wyłącznie doustnie, dokładnie w sposób wskazany przez lekarza prowadzącego. Aby zapewnić prawidłowe działanie leku CYSTAGON, konieczne jest przestrzeganie poniższych wskazówek:

- Należy ściśle przestrzegać zaleceń lekarza. Nie zwiększać i nie zmniejszać ilości leku bez zgody lekarza.
- Kapsułek twardych nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej około sześciu lat, ponieważ dzieci w takim wieku mogą nie być w stanie z połączyć kapsułek, co może doprowadzić do zachłyśnięcia. U dzieci w wieku poniżej około sześciu lat można otworzyć kapsułkę twardą, a jej zawartość wysypać na pokarm (np. mleko, ziemniaki i inne produkty spożywcze zawierające skrobię) lub wymieszać lek z jedzeniem. Leku nie należy mieszać z kwaśnymi napojami, takimi

jak sok pomarańczowy. W celu uzyskania pełnej informacji na ten temat, należy zwrócić się do lekarza.

- Leczenie konkretnego pacjenta dorosłego lub dziecka może obejmować poza stosowaniem leku CYSTAGON także podawanie jednego lub kilku dodatkowych leków uzupełniających niedobór ważnych elektrolitów, usuwanych przez nerki. Ważne jest, aby zażywać lub podawać leki uzupełniające ściśle według wskazówek lekarza. W przypadku pominięcia kilku dawek leków uzupełniających niedobory elektrolitów albo w razie wystąpienia osłabienia lub senności należy zasięgnąć rady lekarza.
- W celu ustalenia właściwej dawki leku CYSTAGON wymagane jest regularne wykonywanie badań krwi w celu oznaczenia stężenia cystyny zawartej w krwinkach białych. Lekarz prowadzący ustali terminy koniecznych badań krwi. Regularne badania krwi i moczu są także konieczne w celu oznaczenia stężenia ważnych elektrolitów, co pomoże lekarzowi prowadzącemu w odpowiednim dostosowaniu dawek leków uzupełniających niedobory elektrolitów.

CYSTAGON należy zażywać 4 razy na dobę, co 6 godzin, najlepiej bezpośrednio po jedzeniu lub w czasie posiłku. Ważne jest zażywanie dawek leku możliwie dokładnie co 6 godzin.

Czas trwania leczenia lekiem CYSTAGON nie jest sprecyzowany i zależy od decyzji lekarza.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku CYSTAGON**

Jeśli zażyta została większa dawka leku niż przepisana przez lekarza prowadzącego, a także w przypadku wystąpienia senności należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym, albo udać się do oddziału pełniącego ostry dyżur w szpitalu.

#### **Pominięcie zastosowanie leku CYSTAGON**

W razie pominięcia dawki leku należy zażyć lek tak szybko jak to możliwe. Jeśli jednak, opóźnienie w zażyciu leku wynosi ok. dwóch godzin przed porą zażycia następnej dawki, należy pominąć dawkę nie przyjętą i powrócić do zwykłego schematu zażywania leku. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U niektórych pacjentów CYSTAGON może powodować senność lub zmniejszenie koncentracji w porównaniu ze stanem prawidłowym. Należy sprawdzić indywidualną reakcję pacjenta na ten lek przed podjęciem jakichkolwiek czynności, które mogą być niebezpieczne w przypadku wykonywania ich bez zachowania należytej uwagi.

Występowanie działań niepożądanych sklasyfikowano w następujący sposób: bardzo często (u co najmniej 1 na 10 pacjentów), często (u co najmniej 1 na 100 pacjentów), niezbyt często (u co najmniej 1 na 1 000 pacjentów), rzadko (u co najmniej 1 na 10 000 pacjentów) i bardzo rzadko (u co najmniej 1 na 100 000 pacjentów).

- Bardzo często: wymioty, nudności, biegunka, utrata apetytu, gorączka i uczucie snu na jawie.
- Często: ból brzucha, dolegliwości w jamie brzusznej, nieprzyjemny zapach z ust i nieprzyjemny zapach ciała, wykwity skórne, zapalenie żołądka i jelit, zmęczenie, ból głowy, encefalopatia (choroba mózgu) i nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby.
- Niezbyt często: rozstępy skórne, zmiany skórne (małe twarde guzki w okolicy łokci), wiotkość stawów, bóle nóg, złamanie kości, skolioza (boczne skrzywienie kręgosłupa), zniekształcenie i łamliwość kości, odbarwienie włosów, ciężkie reakcje uczuleniowe, senność, drgawki, nerwowość, omamy, zmniejszenie liczby białych krwinek, wrzody żołądka i jelit, objawiające

się krwawieniem z przewodu pokarmowego, niekorzystne działanie na nerki objawiające się obrzękiem kończyn oraz zwiększeniem masy ciała.

W przypadku wystąpienia innych objawów niepożądanych, nie wymienionych w tej ulotce należy poinformować o nich lekarza lub farmaceutę.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek CYSTAGON**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C, pojemniki przechowywać szczelnie zamknięte w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek CYSTAGON**

- Substancją czynną jest dwuwinian cysteaminy (dwuwinian merkaptaminy). Każda kapsułka twarda leku CYSTAGON 50 mg zawiera 50 mg cysteaminy (w postaci dwuwinianu merkaptaminy). Każda kapsułka twarda leku CYSTAGON 150 mg zawiera 150 mg cysteaminy (w postaci dwuwinianu merkaptaminy).
- Inne składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, skrobia żelatynizowana, stearynian magnezu/laurylosiarczan sodu, dwutlenek krzemu koloidalny, sól sodowa kroskarmelozy; otoczka kapsułki: żelatyna, dwutlenek tytanu, czarny tusz na kapsułce twardej (E172).

### **Jak wygląda lek CYSTAGON i co zawiera opakowanie**

Kapsułki twarde

- Cystagon 50 mg: białe, nieprzezroczyste kapsułki twarde z oznaczeniem CYSTA 50 na dolnej części i RECORDATI RARE DISEASES na górnej części kapsułki.

Butelki zawierające 100 lub 500 kapsułek twardych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

- Cystagon 150 mg: białe, nieprzezroczyste kapsułki twarde z oznaczeniem CYSTAGON 150 na dolnej części i RECORDATI RARE DISEASES na górnej części kapsułki.

Butelki zawierające 100 lub 500 kapsułek twardych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.



**Podmiot odpowiedzialny**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble “Le Wilson”  
70, Avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Francja

**Wytwórca**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble “Le Wilson”  
70, Avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Francja

lub

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

**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****Österreich**

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

**Ísland**

Recordati AB.  
Simi:+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

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

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>