

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CYSTAGON 50 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 50 mg cysteamin (som mercaptamin bitartrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel

Hvide, ugenomsigtige hårde kapsler med CYSTA 50 på selve glasset og RECORDATI RARE DISEASES på låget.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

CYSTAGON anvendes til behandling af diagnosticeret nephropatisk cystinosis. Cysteamin reducerer cystin akkumuleringen i visse celler (f.eks. leukocytter, muskelceller og leverceller) hos patienter med nephropatisk cystinosis, og hvor behandlingen iværksættes tidligt forsinker det udviklingen af nyresvigt.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med CYSTAGON bør iværksættes under ledelse af en læge med erfaring i behandling af cystinosis.

Det er behandlingens mål at holde leukocyt cystin niveauerne under 1 nmol hemicystin/mg protein. Cystinniveauet i de hvide blodlegemer (HB) bør derfor overvåges for at kunne bestemme den nødvendige dosering. Niveaue i de HB bestemmes 5 til 6 timer efter administration og bør bestemmes ofte i begyndelsen af behandlingen (f.eks. månedligt), og derefter hver 3-4 måned ved stabil dosering.

- *For børn i alderen op til 12 år bør CYSTAGON dosis være baseret på overfladearealet ($\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$). Den anbefalede dosis er $1,30 \text{ g}/\text{m}^2/\text{dag}$ af den frie base fordelt fire gange dagligt.*
- *For patienter over 12 år og over 50 kg er den anbefalede mængde CYSTAGON $2 \text{ g}/\text{dag}$, fordelt på fire doser.*

Begyndelsesdosis bør være 1/4 til 1/6 af den forventede vedligeholdelsesdosis, og øges gradvist over 4-6 uger for at undgå intolerance. Doseringen bør øges, hvis der er tilstrækkelig tolerance og leukocyt cystin niveauet forbliver $> 1 \text{ nmol hemicystin}/\text{mg protein}$. Den maksimale CYSTAGON dosis anvendt i kliniske forsøg var $1,95 \text{ g}/\text{m}^2/\text{dag}$.

Anvendelse af doser højere end $1,95 \text{ g}/\text{m}^2/\text{dag}$ anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Cysteamin tåles bedre i forbindelse med fordøjelsen, når det medicinske produkt bliver taget lige efter maden eller sammen med maden.

Hos børn i aldersgruppen ca. 6 år og yngre, som ikke kan sluge hårde kapsler, kan kapslerne åbnes og indeholder drysses på mad. Erfaringer tyder på, at fødemidler såsom mælk, kartofler og andre stivelsesbaserede produkter synes at være passende emner til at blande med pulveret. Sure drikkevarer som f.eks. appelsin juice skal i almindelighed undgås, da pulveret er vanskeligt at opblende og kan danne bundfald.

Patienter i dialyse eller post-transplanterede patienter:

Erfaring har sommetider vist, at andre former af cysteamin tolereres dårligere (dvs. fører til flere bivirkninger) af patienter i dialyse. Hos disse patienter anbefales en mere nøjagtig monitorering af leukocyt cystin niveauerne.

Patienter med leverinsufficiens:

Dosis justering er normalt ikke påkrævet, men leukocyt cystin niveauet bør kontrolleres.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Anvendelsen af CYSTAGON er kontraindikeret i forbindelse med amning. CYSTAGON bør ikke anvendes under graviditet, især ikke under første trimester, medmindre det er klart nødvendigt (se pkt. 4.6 og pkt. 5.3), da det er teratogent i dyr.

CYSTAGON er kontraindikeret til patienter, som har udviklet overfølsomhed for penicillamin.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

CYSTAGON behandling skal iværksættes umiddelbart efter diagnosen nephropatisk cystinosis er fastslået for at opnå maksimalt udbytte.

Diagnosen nephropatisk cystinosis skal være bestemt ud fra både kliniske tegn og biokemiske undersøgelser (leukocyt cystin målinger).

Der har været rapporteret tilfælde, der minder om Ehlers-Danlos syndrom og vaskulære sygdomme på albuer hos børn behandlet med høje doser af forskellige cysteamin formuleringer (cysteamin klorhydrat, cysteamin eller cysteamin bitartrat), hovedsageligt over den maksimale dosis på 1,95 g/m²/dag. Disse hudlæsioner har været associeret med vaskulær proliferation, striae i huden og knoglelæsioner. Det anbefales derfor regelmæssigt at overvåge hud samt overveje om røntgenundersøgelser af knogler er nødvendige. Patienten selv eller dennes forældre bør også rådes til at undersøge huden. Hvis der opstår lignende hud eller knogle anomalier, anbefales det at nedsætte dosen af CYSTAGON.

Anvendelse af doser højere end 1,95 g/m²/dag anbefales ikke (se pkt. 4.2 og 4.8).

Det anbefales at måle blodcelletallet jævnligt.

Cysteamin til oral administration kan ikke forhindre aflejring af cystinkrystaller i øjet. Så hvor cysteamin optalisk opløsning allerede anvendes mod denne indikation, bør behandlingen fortsætte.

I modsætning til phosphocysteamin indeholder CYSTAGON ikke phosphat. De fleste patienter modtager allerede phosphattilskud, og når phosphocysteamin udskiftes med CYSTAGON, vil det være nødvendigt at ændre doseringen.

Hele CYSTAGON hårde kapsler bør ikke gives til børn under ca. 6 år, på grund af aspirationsfaren (se pkt. 4.2).

Tørremidlet i glasset må ikke sluges.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

CYSTAGON kan gives sammen med de elektrolyt- og mineraltilskud, som er nødvendige til behandling af Fanconi syndrom, lige såvel som det kan gives sammen med D-vitamin og thyroidhormoner. Indomethacin og CYSTAGON har været anvendt samtidig i visse patienter. Hos nyretransplanterede patienter er behandling mod afstødning blevet anvendt sammen med cysteamin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af cysteamin bitartrat hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet, inklusive teartogenese (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Påvirkningen af graviditet af ubehandlet cystinosis er også ukendt. CYSTAGON bør derfor ikke anvendes under graviditet, især ikke under første trimester, medmindre det er klart nødvendigt.

Hvis en graviditet diagnosticeres eller planlægges, bør behandlingen tages op til nøje overvejelse, og patienten skal oplyses om den mulige teratogene risiko ved cysteamin.

Amning

Udskillelsen af CYSTAGON i menneskemælk er ukendt. Grundet resultaterne ved dyreundersøgelser hos ammende mødre og nyfødte (se pkt. 5.3), er amning imidlertid kontraindikeret hos kvinder, der får CYSTAGON.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

CYSTAGON påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

CYSTAGON kan forårsage sløvhed. Patienter bør ikke udføre potentielle farlige aktiviteter før påvirkningen af CYSTAGON er kendt.

4.8 Bivirkninger

Cirka 35 % af patienterne kan forvente at opleve bivirkninger. Disse omfatter hovedsagelig det gastrointestinale system og centralnervesystemet. Når disse virkninger forekommer, ved indledningen af behandlingen med cysteamin, kan midlertidig seponering og trinvis reintroduktion af behandlingen være effektiv til forbedring af tolerance.

Rapporterede bivirkninger er angivet nedenfor, efter system-organklasse og efter frekvens. Frekvenser er defineret som: Meget almindelige ($\geq 1/10$), almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og usædvanlige (≥ 1.000 til $< 1/100$).

Inden for hver frekvensgruppe præsenteres bivirkninger efter aftagende alvorlighedsgrad.

Undersøgelser	<i>Almindelige:</i> Leverfunktionstests abnorme
Forstyrrelser i blod- og lymfesystemet	<i>Usædvanlige:</i> Leukopeni
Forstyrrelser i nervesystemet	<i>Almindelige:</i> Hovedpine, encefalopati <i>Usædvanlige:</i> Somnolens, kramper
Gastrointestinale forstyrrelser	<i>Meget almindelige:</i> Opkastning, kvalme, diarre <i>Almindelige:</i> Abdominalmerter, dårlig ånde, dyspepsi, gastroenteritis <i>Usædvanlige:</i> Gastrointestinalt ulcus
Lidelser i nyrer og urinveje	<i>Usædvanlige:</i> Nefrotisk syndrom
Lidelser i hud og subkutant væv	<i>Almindelige:</i> Unormal hudlugt, udslæt <i>Usædvanlige:</i> Ændringer i hårfarve, striae i huden, skrøbelig hud (molluscoid pseudotumorer på albuerne)
Sygdomme i bevægeapparatet og bindevæv	<i>Usædvanlige:</i> led hyperekstension, smerter i benene,

	genu valgum (kalveknæ), osteopeni, kompressionsbrud, skoliose
Forstyrrelser i metabolisme og ernæring	<i>Meget almindelige:</i> Anorexi
Almene forstyrrelser og tilstande ved administrationsstedet	<i>Meget almindelige:</i> Lethargi, pyrexi <i>Almindelige:</i> Asteni
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Usædvanlige:</i> Anafylaktisk reaktion
Psykiatriske forstyrrelser	<i>Usædvanlige:</i> Nervøsitet, hallucinationer

Efter start af behandlingen er tilfælde af nefrotisk syndrom blevet rapporteret inden for 6 måneder, med progressiv bedring efter afbrydelse af behandlingen. I visse tilfælde viste histologien en membranøs glomerulonefritis af den renale allograft og hypersensitiv interstitiel nefritis.

Der er rapporteret tilfælde der minder om Ehlers-Danlos syndrom og vaskulære sygdomme på albuerne hos børn, der kronisk bliver behandlet med høje doser af forskellige cysteamin formuleringer (cysteamin klorhydrat, cysteamin eller cysteamin bitartrat), hovedsageligt over den maksimale dosis på 1,95 g/m²/dag.

Disse hudlæsioner har i enkelte tilfælde været associeret med vaskulær proliferation, hud striae og knoglelæsioner, der blev opdaget ved en røntgenundersøgelse. Der har været rapporteret følgende knogle forstyrrelser: genu valgum (kalveknæ), smerter i benene, hyperekstension af led, osteopeni, kompressionsbrud samt skoliose.

I de tilfælde, hvor histo-/patologisk undersøgelse af huden er blevet udført tydede resultaterne på angioendotheliomatose.

En patient døde siden hen af en cerebral iskæmi med udtalt vaskulopati.

Hos nogle patienter forsvandt hud- og albuelæsionerne efter at CYSTAGON dosen blev reduceret. Det er postuleret, at cysteamins virkningsmekanisme er at interferere med krydsbindingen mellem kollagenfibrene (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#)

4.9 Overdosering

En overdosering med cysteamin kan medføre tiltagende døsighed.

I tilfælde af overdosering bør åndedrætssystemet og hjerte-kar kredsløbet styrkes. Der kendes ingen antidot. Det vides ikke om cysteamin fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Behandling af diagnosticeret nephropatisk cystinosis, ATC-kode: A16AA04.

Normale individer og personer, som er heterocygote for cystinosis har et cystinniveau i de hvide blodlegemer på henholdsvis < 0,2 og sædvanligvis under 1 nmol hemicystin/mg protein. Personer med nephropatisk cystinose har stigninger i cystinindholdet i hvide blodlegemer på over 2 nmol hemicystin/mg protein.

Cysteamin reagerer med cystin og danner et sammensat disulfid mellem cysteamin og cystin, og cystin. Dette blandede disulfid transporteres derefter fra lysosomerne via et intakt lysintransportsystem. Nedgangen i leukocyt cystinniveauer er korreleret til cysteaminplasmakoncentrationen over de seks 6 timer efter administrationen af CYSTAGON.

Leukocyt cystinniveauet når dets minimum (middelværdi (\pm SD): $1,8 \pm 0,8$ timer) en anelse senere end peak plasmacysteaminkoncentrationen (middelværdi (\pm SD): $1,4 \pm 0,4$ timer) og vender tilbage til basisniveauet som plasmacysteaminkoncentrationen falder 6 timer efter dosering.

I et klinisk studie var cystin baseline i de hvide blodlegemer $3,73$ (fra $0,13$ til $19,8$) nmol hemicystin/mg protein og blev vedligeholdt tæt ved 1 nmol hemicystin/mg protein med en cysteamindosis på fra $1,3$ til $1,95$ g/m²/dag.

Et tidligere studie behandlede 94 børn med nephropatisk cystinosis med stigende mængder af cysteamin for at holde cystinniveauet i de hvide blodlegemer under 2 nmol hemicystin/mg protein 5 til 6 timer efter doseringen og sammenlignede deres resultat med en historisk gruppe på 17 børn behandlet med placebo. De primære målinger for effektivitet var serumkreatinin og udregnet kreatinin clearance og vækst (højde). Middelværdien for cystinniveauet i de hvide blodlegemer opretholdt under behandlingen var $1,7 \pm 0,2$ nmol hemicystin/mg protein. Mellem patienterne behandlet med cysteamin blev glomerulær funktion opretholdt. I modsætning hertil havde de placebobehandlede patienter en gradvis stigning af serumkreatinin. Patienter i behandling voksede i forhold til ubehandlede patienter. Imidlertid steg væksthastigheden ikke nok til, at patienterne kunne nå op på normerne ifølge deres alder. Den tubulære nyrefunktion blev ikke påvirket af behandlingen. To andre studier har vist samme lignende resultater.

I alle studier blev det vist, at patienter, som begyndte behandlingen i en tidlig alder med god nyrefunktion havde et bedre behandlingssvar.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter en enkelt oral dosis cysteaminbitartrat svarende til $1,05$ g cysteamin fri base hos raske forsøgspersoner, er middelværdierne (\pm SD) for tiden til peak og peak plasmakoncentration henholdsvis $1,4 (\pm 0,5)$ timer og $4,0 (\pm 1,0)$ μ g/ml. Hos patienter i steady state er disse værdier henholdsvis $1,4 (\pm 0,4)$ timer og $2,6 (\pm 0,9)$ μ g/ml, efter en dose ranging fra 225 til 550 mg. Cysteaminbitartrat (CYSTAGON) er bioekvivalent med cysteaminhydroklorid og fosfocysteamin.

Cysteamins *in vitro* plasmaproteinbinding, som overvejende er til albumin, er uafhængig af plasmalægemiddelkoncentrationen over det terapeutiske område, med en middelværdi (\pm SD) på $54,1$ % ($\pm 1,5$). Plasmaproteinbindingen hos patienter i steady state er magen til: Henholdsvis $53,1$ % ($\pm 3,6$) og $51,1$ % ($\pm 4,5$) ved henholdsvis $1,5$ og 6 timer efter dosering.

I en farmakokinetisk undersøgelse udført med 24 raske frivillige i 24 timer, var middelestimatet (\pm SD) for den terminale halveringstid for udskillelse $4,8 (\pm 1,8)$ timer.

Eliminationen af uændret cysteamin i urinen har vist sig at ligge i området mellem $0,3$ % og $1,7$ % af den totale daglige dosis hos fire patienter; hovedparten af cysteamin bliver udskilt som sulfat.

Meget begrænsede data antyder, at farmakokinetiske parametre for cysteamin ikke bliver væsentlig modificeret hos patienter med mild til moderat nyreinsufficiens. Der foreligger ingen information for patienter med svær nyreinsufficiens.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Gentoksicitets undersøgelser er blevet udført: Selvom der i publicerede studier med cysteamin er blevet rapporteret induktion af kromosom-forandringer i dyrkede eukaryote cellelinier, viste

specifikke studier med cysteaminbitartrat hverken mutagene effekter ved Ames test eller clastogene effekter ved mikronucleus test hos mus.

Reproduktionsstudier viste embryoføtale toksiske effekter (resorptioner og post implantale tab) hos rotter ved et dosisniveau på 100 mg/kg/dag og hos kaniner der fik cysteamin doser på 50 mg/kg/dag. Teratogene virkninger er blevet beskrevet hos rotter, når der gives cysteamin over organogeneseperioden ved en dosis på 100 mg/kg/dag. Dette svarer til 0,6 g/m²/dag hos rotten, hvilket er mindre end halvdelen af den anbefalede kliniske vedligeholdelsesdosis af cysteamin, dvs. 1,30 g/m²/dag. En reduktion i fertilitet blev observeret hos rotter ved 375 mg/kg/dag, en dosis hvor øgning af legemsvægt blev forhalet. Ved denne dosis blev øgning af vægt og ungeres overlevelse under amning også nedsat. Høje doser af cysteamin forringer ammende mødres evne til at ernære deres hvalpe. Enkeldoser af stoffet hæmmer prolactinsekretion hos dyr. Administration af cysteamin hos nyfødte rotter inducerede katarakter.

Høje doser af cysteamin indgivet enten oralt eller parenteralt forårsager ulcus duodeni hos rotter og mus, men ikke hos aber. Eksperimentel indgift af stoffet forårsager somatostatinmangel hos flere dyrearter. Konsekvensen af dette i relation til den kliniske anvendelse er ukendt. Der er ikke udført carcinogenicitets studier med CYSTAGON.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapsel indhold:

Cellulose mikrokrySTALLINSK,
stivelse pregelatineret,
magnesiumstearat/natriumlaurylsulfat,
silica, kolloid dioxid,
natrium carboxymethylcellulose,

Kapselskal:

Gelatine,
titandioxid,
sort blæk på den hårde kapsel indeholder E172.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE flasker med 100 og 500 hårde kapsler. I glasset findes et bundfald, som indeholder sort aktiveret kul og silica gel granulat.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/97/039/001 (100 hårde kapsler pr. flaske), EU/1/97/039/002 (500 hårde kapsler pr. flaske).

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 23. juni 1997.

Dato for seneste fornyelse af tilladelsen: 23. juni 2007.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside, <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CYSTAGON 150 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 150 mg cysteamin (som mercaptamin bitartrat)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel

Hvide, ugenomsigtige hårde kapsler med CYSTAGON 150 på selve glasset og RECORDATI RARE DISEASES på låget.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

CYSTAGON anvendes til behandling af diagnosticeret nephropatisk cystinosis. Cysteamin reducerer cystin akkumuleringen i visse celler (f.eks. leukocytter, muskelceller og leverceller) hos patienter med nephropatisk cystinosis, og hvor behandlingen iværksættes tidligt forsinker det udviklingen af nyresvigt.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med CYSTAGON bør iværksættes under ledelse af en læge med erfaring i behandling af cystinosis.

Det er behandlingens mål at holde leukocyt cystin niveauerne under 1 nmol hemicystin/mg protein. Cystinniveauet i de hvide blodlegemer (HB) bør derfor overvåges for at kunne bestemme den nødvendige dosering. Niveaue i de HB bestemmes 5 til 6 timer efter administration og bør bestemmes ofte i begyndelsen af behandlingen (f.eks. månedligt), og derefter hver 3-4 måned ved stabil dosering.

- *For børn i alderen op til 12 år bør CYSTAGON dosen være baseret på overfladearealet ($\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$). Den anbefalede dosis er $1,30 \text{ g}/\text{m}^2/\text{dag}$ af den frie base fordelt fire gange dagligt.*
- *For patienter over 12 år og over 50 kg er den anbefalede mængde CYSTAGON $2 \text{ g}/\text{dag}$, fordelt på fire doser.*

Begyndelsesdosis bør være 1/4 til 1/6 af den forventede vedligeholdelsesdosis, og øges gradvist over 4-6 uger for at undgå intolerance. Doseringen bør øges, hvis der er tilstrækkelig tolerance og leukocyt cystin niveauet forbliver $> 1 \text{ nmol hemicystin}/\text{mg protein}$. Den maksimale CYSTAGON dosis anvendt i kliniske forsøg var $1,95 \text{ g}/\text{m}^2/\text{dag}$.

Anvendelse af doser højere end $1,95 \text{ g}/\text{m}^2/\text{dag}$ anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Cysteamin tåles bedre i forbindelse med fordøjelsen, når det medicinske produkt bliver taget lige efter maden eller sammen med maden.

Hos børn i aldersgruppen ca. 6 år og yngre, som ikke kan sluge hårde kapsler, kan kapslerne åbnes og indeholder drysses på mad. Erfaringer tyder på, at fødemidler såsom mælk, kartofler og andre stivelsesbaserede produkter synes at være passende emner til at blande med pulveret. Sure drikkevarer som f.eks. appelsin juice skal i almindelighed undgås, da pulveret er vanskeligt at opblende og kan danne bundfald.

Patienter i dialyse eller post-transplanterede patienter:

Erfaring har sommetider vist, at andre former af cysteamin tolereres dårligere (dvs. fører til flere bivirkninger) af patienter i dialyse. Hos disse patienter anbefales en mere nøjagtig monitorering af leukocyt cystin niveauerne.

Patienter med leverinsufficiens:

Dosis justering er normalt ikke påkrævet, men leukocyt cystin niveauet bør kontrolleres.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anvendelsen af CYSTAGON er kontraindikeret i forbindelse med amning. CYSTAGON bør ikke anvendes under graviditet, især ikke under første trimester, medmindre det er klart nødvendigt (se pkt. 4.6 og pkt. 5.3), da det er teratogent i dyr.

CYSTAGON er kontraindikeret til patienter, som har udviklet overfølsomhed for penicillamin.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

CYSTAGON behandling skal iværksættes umiddelbart efter diagnosen nephropatisk cystinosis er fastslået for at opnå maksimalt udbytte.

Diagnosen nephropatisk cystinosis skal være bestemt ud fra både kliniske tegn og biokemiske undersøgelser (leukocyt cystin målinger).

Der har været rapporteret tilfælde, der minder om Ehlers-Danlos syndrom og vaskulære sygdomme på albuer hos børn behandlet med høje doser af forskellige cysteamin formuleringer (cysteamin klorhydrat, cysteamin eller cysteamin bitartrat), hovedsageligt over den maksimale dosis på 1,95 g/m²/dag. Disse hudlæsioner har været associeret med vaskulær proliferation, striae i huden og knoglelæsioner. Det anbefales derfor regelmæssigt at overvåge hud samt overveje om røntgenundersøgelser af knogler er nødvendige. Patienten selv eller dennes forældre bør også rådes til at undersøge huden. Hvis der opstår lignende hud eller knogle anomalier, anbefales det at nedsætte dosen af CYSTAGON.

Anvendelse af doser højere end 1,95 g/m²/dag anbefales ikke (se pkt. 4.2 og 4.8).

Det anbefales at måle blodcelletallet jævnligt.

Cysteamin til oral administration kan ikke forhindre aflejring af cystinkrystaller i øjet. Så hvor cysteamin ophtalmisk solution allerede anvendes mod denne indikation, bør behandlingen fortsætte.

I modsætning til phosphocysteamin indeholder CYSTAGON ikke phosphat. De fleste patienter modtager allerede phosphattilskud, og når phosphocysteamin udskiftes med CYSTAGON, vil det være nødvendigt at ændre doseringen.

Hele CYSTAGON hårde kapsler bør ikke gives til børn under ca. 6 år, på grund af aspirationsfaren. (se pkt. 4.2)

Tørremidlet i glasset må ikke sluges.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

CYSTAGON kan gives sammen med de elektrolyt- og mineraltilskud, som er nødvendige til behandling af Fanconi syndrom, lige såvel som det kan gives sammen med D-vitamin og

thyroidhormoner. Indomethacin og CYSTAGON har været anvendt samtidig i visse patienter. Hos nyretransplanterede patienter er behandling mod afstødning blevet anvendt sammen med cysteamin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af cysteamin bitartrat hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet, inklusive teartogenese (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Påvirkningen af graviditet af ubehandlet cystinosis er også ukendt. CYSTAGON bør derfor ikke anvendes under graviditet, især ikke under første trimester, medmindre det er klart nødvendigt.

Hvis en graviditet diagnosticeres eller planlægges, bør behandlingen tages op til nøje overvejelse, og patienten skal oplyses om den mulige teratogene risiko ved cysteamin.

Amning

Udskillelsen af CYSTAGON i menneskemælk er ukendt. Grundet resultaterne ved dyreundersøgelser hos ammende mødre og nyfødte (se pkt. 5.3), er amning imidlertid kontraindikeret hos kvinder, der får CYSTAGON.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

CYSTAGON påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

CYSTAGON kan forårsage sløvhed. Patienter bør ikke udføre potentielle farlige aktiviteter før påvirkningen af CYSTAGON er kendt.

4.8 Bivirkninger

Cirka 35 % af patienterne kan forvente at opleve bivirkninger. Disse omfatter hovedsagelig det gastrointestinale system og centralnervesystemet. Når disse virkninger forekommer, ved indledningen af behandlingen med cysteamin, kan midlertidig seponering og trinvis reintroduktion af behandlingen være effektiv til forbedring af tolerance.

Rapporterede bivirkninger er angivet nedenfor, efter system-organklasse og efter frekvens. Frekvenser er defineret som: Meget almindelige ($\geq 1/10$), almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og usædvanlige (≥ 1.000 til $< 1/100$).

Inden for hver frekvensgruppe præsenteres bivirkninger efter aftagende alvorlighedsgrad.

Undersøgelser	<i>Almindelige:</i> Leverfunktionstests abnorme
Forstyrrelser i blod- og lymfesystemet	<i>Usædvanlige:</i> Leukopeni
Forstyrrelser i nervesystemet	<i>Almindelige:</i> Hovedpine, encefalopati <i>Usædvanlige:</i> Somnolens, krampes
Gastrointestinale forstyrrelser	<i>Meget almindelige:</i> Opkastning, kvalme, diarre <i>Almindelige:</i> Abdominalmerter, dårlig ånde, dyspepsi, gastroenteritis <i>Usædvanlige:</i> Gastrointestinalt ulcus
Lidelser i nyrer og urinveje	<i>Usædvanlige:</i> Nefrotisk syndrom
Lidelser i hud og subkutan væv	<i>Almindelige:</i> Unormal hudlugt, udslæt <i>Usædvanlige:</i> Ændringer i hårfarve, striae i huden, skrøbelig hud (molluscoid pseudotumorer på albuerne)

Sygdomme i bevægeapparatet og bindevæv	<i>Usædvanlige:</i> led hyperekstension, smerter i benene, genu valgum (kalveknæ), osteopeni, kompressionsbrud, skoliose
Forstyrrelser i metabolisme og ernæring	<i>Meget almindelige:</i> Anorexi
Almene forstyrrelser og tilstande ved administrationsstedet	<i>Meget almindelige:</i> Lethargi, pyrexi <i>Almindelige:</i> Asteni
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Usædvanlige:</i> Anafylaktisk reaktion
Psykiatriske forstyrrelser	<i>Usædvanlige:</i> Nervøsitet, hallucinationer

Efter start af behandlingen er tilfælde af nefrotisk syndrom blevet rapporteret inden for 6 måneder, med progressiv bedring efter afbrydelse af behandlingen. I visse tilfælde viste histologien en membranøs glomerulonefritis af den renale allograft og hypersensitiv interstitiel nefritis.

Der er rapporteret tilfælde, der minder om Ehlers-Danlos syndrom og vaskulære sygdomme på albuerne hos børn, der kronisk bliver behandlet med høje doser af forskellige cysteamin formuleringer (cysteamin klorhydrat, cysteamin eller cysteamin bitartrat), hovedsageligt over den maksimale dosis på 1,95 g/m²/dag.

Disse hudlæsioner har i enkelte tilfælde været associeret med vaskulær proliferation, hud striae og knoglelæsioner, der blev opdaget ved en røntgenundersøgelse. Der har været rapporteret følgende knogle forstyrrelser: genu valgum (kalveknæ), smerter i benene, hyperekstension af led, osteopeni, kompressionsbrud samt skoliose.

I de tilfælde, hvor histo-/patologisk undersøgelse af huden er blevet udført tydede resultaterne på angioendotheliomatosis.

En patient døde siden hen af en cerebral iskæmi med udtalt vaskulopati.

Hos nogle patienter forsvandt hud- og albuelæsionerne efter at CYSTAGON dosen blev reduceret. Det er postuleret, at cysteamins virkningsmekanisme er at interferere med krydsbindingen mellem kollagenfibrene (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#)

4.9 Overdosering

En overdosering med cysteamin kan medføre tiltagende døsighed.

I tilfælde af overdosering bør åndedrætssystemet og hjerte-kar kredsløbet styrkes. Der kendes ingen antidot. Det vides ikke om cysteamin fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Behandling af diagnosticeret nephropatisk cystinosis, ATC-kode: A16AA04.

Normale individer og personer, som er heterocygote for cystinosis har et cystinniveau i de hvide blodlegemer på henholdsvis < 0,2 og sædvanligvis under 1 nmol hemicystin/mg protein. Personer med nephropatisk cystinose har stigninger i cystinindholdet i hvide blodlegemer på over 2 nmol hemicystin/mg protein.

Cysteamin reagerer med cystin og danner et sammensat disulfid mellem cysteamin og cystin, og cystin. Dette blandede disulfid transporteres derefter fra lysosomerne via et intakt lysintransportsystem. Nedgangen i leukocyt cystinniveauer er korreleret til cysteaminplasmakoncentrationen over de 6 timer efter administrationen af CYSTAGON.

Leukocyt cystinniveauet når dets minimum (middelværdi (\pm SD): $1,8 \pm 0,8$ timer) en anelse senere end peak plasmacysteaminkoncentrationen (middelværdi (\pm SD): $1,4 \pm 0,4$ timer) og vender tilbage til basisniveauet som plasmacysteaminkoncentrationen falder 6 timer efter dosering.

I et klinisk studie var cystin baseline i de hvide blodlegemer $3,73$ (fra $0,13$ til $19,8$) nmol hemicystin/mg protein og blev vedligeholdt tæt ved 1 nmol hemicystin/mg protein med en cysteamindosis på fra $1,3$ til $1,95$ g/m²/dag.

Et tidligere studie behandlede 94 børn med nephropatisk cystinosis med stigende mængder af cysteamin for at holde cystinniveauet i de hvide blodlegemer under 2 nmol hemicystin/mg protein 5 til 6 timer efter doseringen og sammenlignede deres resultat med en historisk gruppe på 17 børn behandlet med placebo. De primære målinger for effektivitet var serumkreatinin og udregnet kreatinin clearance og vækst (højde). Middelværdien for cystinniveauet i de hvide blodlegemer opretholdt under behandlingen var $1,7 \pm 0,2$ nmol hemicystin/mg protein. Mellem patienterne behandlet med cysteamin blev glomerulær funktion opretholdt. I modsætning hertil havde de placebobehandlede patienter en gradvis stigning af serumkreatinin. Patienter i behandling voksede i forhold til ubehandlede patienter. Imidlertid steg væksthastigheden ikke nok til, at patienterne kunne nå op på normerne ifølge deres alder. Den tubulære nyrefunktion blev ikke påvirket af behandlingen. To andre studier har vist samme lignende resultater.

I alle studier blev det vist, at patienter, som begyndte behandlingen i en tidlig alder med god nyrefunktion havde et bedre behandlingsvar.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter en enkelt oral dosis cysteaminbitartrat svarende til $1,05$ g cysteamin fri base hos raske forsøgspersoner, er middelværdierne (\pm SD) for tiden til peak og peak plasmakoncentration henholdsvis $1,4 (\pm 0,5)$ timer og $4,0 (\pm 1,0)$ μ g/ml. Hos patienter i steady state er disse værdier henholdsvis $1,4 (\pm 0,4)$ timer og $2,6 (\pm 0,9)$ μ g/ml, efter en dose ranging fra 225 til 550 mg. Cysteaminbitartrat (CYSTAGON) er bioekvivalent med cysteaminhydroklorid og fosfocysteamin.

Cysteamins *in vitro* plasmaproteinbinding, som overvejende er til albumin, er uafhængig af plasmalægemiddelkoncentrationen over det terapeutiske område, med en middelværdi (\pm SD) på $54,1$ % (\pm $1,5$). Plasmaproteinbindingen hos patienter i steady state er magen til: Henholdsvis $53,1$ % (\pm $3,6$) og $51,1$ % (\pm $4,5$) ved henholdsvis $1,5$ og 6 timer efter dosering.

I en farmakokinetisk undersøgelse udført med 24 raske frivillige i 24 timer, var middelestimatet (\pm SD) for den terminale halveringstid for udskillelse $4,8 (\pm 1,8)$ timer.

Eliminationen af uændret cysteamin i urinen har vist sig at ligge i området mellem $0,3$ % og $1,7$ % af den totale daglige dosis hos fire patienter; hovedparten af cysteamin bliver udskilt som sulfat.

Meget begrænsede data antyder, at farmakokinetiske parametre for cysteamin ikke bliver væsentlig modificeret hos patienter med mild til moderat nyreinsufficiens. Der foreligger ingen information for patienter med svær nyreinsufficiens.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Gentoksicitets undersøgelser er blevet udført: Selvom der i publicerede studier med cysteamin er blevet rapporteret induktion af kromosom-forandringer i dyrkede eukaryote celler, viste

specifikke studier med cysteaminbitartrat hverken mutagene effekter ved Ames test eller clastogene effekter ved mikronucleus test hos mus.

Reproduktionsstudier viste embryoføtale toksiske effekter (resorptioner og post implantale tab) hos rotter ved et dosisniveau på 100 mg/kg/dag og hos kaniner der fik cysteamin doser på 50 mg/kg/dag. Teratogene virkninger er blevet beskrevet hos rotter, når der gives cysteamin over organogeneseperioden ved en dosis på 100 mg/kg/dag. Dette svarer til 0,6 g/m²/dag hos rotten, hvilket er mindre end halvdelen af den anbefalede kliniske vedligeholdelsesdosis af cysteamin, dvs. 1,30 g/m²/dag. En reduktion i fertilitet blev observeret hos rotter ved 375 mg/kg/dag, en dosis hvor øgning af legemsvægt blev forhalet. Ved denne dosis blev øgning af vægt og ungerne overlevelse under amning også nedsat. Høje doser af cysteamin forringer ammende mødres evne til at ernære deres hvalpe. Enkelt doser af stoffet hæmmer prolactinsekretion hos dyr. Administration af cysteamin hos nyfødte rotter inducerede katarakter.

Høje doser af cysteamin indgivet enten oralt eller parenteralt forårsager ulcus duodeni hos rotter og mus, men ikke hos aber. Eksperimentel indgift af stoffet forårsager somatostatinmangel hos flere dyrearter. Konsekvensen af dette i relation til den kliniske anvendelse er ukendt. Der er ikke udført carcinogenicitets studier med CYSTAGON.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapsel indhold:

Cellulose mikrokrySTALLINSK,
stivelse pregelatineret,
magnesium stearat/natrium lauril sulfat,
silica, kolloid dioxid,
natrium carboxymethylcellulose

Kapselskal:

Gelatine,
titandioxid,
sort blæk på den hårde kapsel, indeholder E172

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE flasker med 100 og 500 hårde kapsler. I glasset findes et bundfald, som indeholder sort aktiveret kul og silica gel granulat.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/97/039/003 (100 hårde kapsler pr. flaske), EU/1/97/039/004 (500 hårde kapsler pr. flaske).

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 23. juni 1997.

Dato for seneste fornyelse af tilladelsen: 23. juni 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside, <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

Eller

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE EMBALLAGE CYSTAGON 50 mg x 100 hårde kapsler
YDRE EMBALLAGE CYSTAGON 50 mg x 500 hårde kapsler

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CYSTAGON 50 mg hårde kapsler
Cysteamin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 50 mg cysteamin (som mercaptaminbitartrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

100 hårde kapsler (med et tørremiddel i glasset)
500 hårde kapsler (med et tørremiddel i glasset)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet i glasset må ikke sluges

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato {måned/år}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/039/001 - 100 hårde kapsler
EU/1/97/039/002 - 500 hårde kapsler

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Cystagon 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE EMBALLAGE CYSTAGON 150 mg x 100 hårde kapsler
YDRE EMBALLAGE CYSTAGON 150 mg x 500 hårde kapsler

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CYSTAGON 150 mg hårde kapsler
Cysteamin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 150 mg cysteamin (som mercaptaminbitartrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

100 hårde kapsler (med et tørremiddel i glasset)
500 hårde kapsler (med et tørremiddel i glasset)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATION(S)VEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet i glasset må ikke sluges

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato {måned/år}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/039/003 - 100 hårde kapsler
EU/1/97/039/004 - 500 hårde kapsler

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Cystagon 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

INDRE EMBALLAGE CYSTAGON 50 mg x 100 hårde kapsler
INDRE EMBALLAGE CYSTAGON 50 mg x 500 hårde kapsler

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CYSTAGON 50 mg hårde kapsler
Cysteamin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 50 mg cysteamin (som mercaptaminbitartrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 hårde kapsler (med et tørremiddel i glasset)
500 hårde kapsler (med et tørremiddel i glasset)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet i glasset må ikke sluges

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato {måned/år}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25°C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/039/001 - 100 hårde kapsler
EU/1/97/039/002 - 500 hårde kapsler

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

INDRE EMBALLAGE CYSTAGON 150 mg x 100 hårde kapsler
INDRE EMBALLAGE CYSTAGON 150 mg x 500 hårde kapsler

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CYSTAGON 150 mg hårde kapsler
Cysteamin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 150 mg cysteamin (som mercaptaminbitartrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 hårde kapsler (med et tørremiddel i glasset)
500 hårde kapsler (med et tørremiddel i glasset)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONS(E)

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet i glasset må ikke sluges

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato {måned/år}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25°C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF

UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/039/003 - 100 hårde kapsler
EU/1/97/039/004 - 500 hårde kapsler

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Cystagon 50 mg, hårde kapsler
Cystagon 150 mg, hårde kapsler
Cysteaminbitartrate (mercaptaminebitartrate)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De/du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De/du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apotekspersonalet, hvis der er mere, De/du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem/dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som De/du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De/du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De/du vide, før De/du begynder at tage CYSTAGON
3. Sådan skal De/du tage CYSTAGON
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Cystinosis er en metabolisk sygdom, der hedder ”nephropatisk cystinosis”, som karakteriseres ved en unormal ophobning af aminosyren cystein i visse organer f.eks. nyrer, øjne, bugspytkirtlen og hjernen. Ophobning af cystein medfører skade på nyrerne med udskillelse af overskud af glukose, proteiner og elektrolytter til følge. Forskellige organer påvirkes ved forskellige aldre.

CYSTAGON anvendes i behandlingen af denne sjældne arvelige sygdom. CYSTAGON er et lægemiddel, der reagerer med cystin og reducerer dets indhold inden i cellerne.

2. Det skal De/du vide, før De/du begynder at tage CYSTAGON

Tag ikke CYSTAGON:

- hvis De/du eller Deres/dit barn er overfølsom (allergisk) over for cysteaminbitartrat eller penicillamin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis De/du er gravid, især hvis De/du er i første trimester
- hvis De/du ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

- når Deres/din eller Deres/dit barns sygdom er blevet bekræftet ved leukocyt cystein målinger skal behandling med CYSTAGON begynde så hurtigt som muligt.
- Der har været tilfælde af hudlæsioner, som små, hårde klumper, på albuer hos børn der har været behandlet med høje doser af forskellige cysteamin formuleringer. De læsioner blev forbundet med strækmærker og knoglelæsioner såsom fraktur eller knogledeformationer og med slaphed i leddene.
Deres/din læge kan jævnligt have brug for undersøgelser og røntgenoptagelser af hud og knogler for at overvære effekten af behandlingen. Egenundersøgelse af Deres/din eller Deres/dit barns hud anbefales. Hvis der er hud- eller knogleforandringer, bør De/du straks informere Deres/din læge.
- Deres/din læge kan jævnligt have brug for at kontrollere antallet af celler i blodet.

- Det er ikke vist, at CYSTAGON kan forhindre ophobning af cystin-krystaller i øjet. Hvis der af den grund tidligere har været brugt cysteamin øjendråber, skal man fortsætte brugen heraf.
- I modsætning til fosfocysteamin, et andet aktivt stof nært beslægtet til cysteaminbitartrat, indeholder CYSTAGON ikke fosfat. De/du får måske allerede fosfattilskud, og det vil være nødvendigt at ændre doseringen, når fosfocysteamin udskiftes med CYSTAGON.
- For at undgå risiko for udsugning af væske fra lungerne skal kapslerne ikke gives til børn under ca. 6 år.
- Tørremidlet i glasset må ikke sluges.

Brug af andre lægemidler sammen med CYSTAGON

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De/du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Brug af CYSTAGON sammen med mad og drikke:

Hos børn under 6 år, kan de hårde kapsler åbnes og indholdet drysses på føden (f.eks. mælk, kartofler eller stivelsesbaserede fødevarer) eller blandes i føden. Bør ikke blandes i syrlige drikkevarer f.eks. orange juice. Spørg lægen til råds for en fuldstændig anvisning.

Graviditet og amning

De bør ikke anvende CYSTAGON, hvis De er gravid. Hvis De påtænker at blive gravid, bør De kontakte Deres læge.

Cystagon må ikke anvendes i forbindelse med amning.

Trafik og arbejdssikkerhed:

De/du må ikke køre bil, motorcykel eller cykle samt arbejde med værktøj eller maskiner, fordi CYSTAGON kan forårsage sløvhed. Når behandlingen påbegyndes bør De/du eller Deres/dit barn ikke deltage i potentielt farlige aktiviteter, før virkningen af lægemidlet er velkendt.

3. Sådan skal De/du tage CYSTAGON

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De/du i tvivl så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anførte dosis af CYSTAGON udskrevet til Dem/dig eller Deres/dit barn afhænger af Deres/din eller Deres/dit barns alder og vægt.

For børn op til 12 år, er dosis baseret på kropsstørrelse (overfladeareal), og den sædvanlige dosis er 1,30 g/m² af kropsareal per dag.

For patienter over 12 år og over 50 kg, er den sædvanlige dosis 2 g/dag. Under alle omstændigheder bør den sædvanlige dosis ikke overstige 1,95 g/m²/dag.

CYSTAGON må kun indtages gennem munden og nøjagtigt som Deres/din eller Deres/dit barns læge har anført. For at CYSTAGON skal virke korrekt, er følgende vigtigt:

- Lægens anvisning skal følges nøje. Tag hverken mere eller mindre af lægemidlet uden lægens godkendelse.
- De hårde kapsler bør ikke gives til børn under ca. 6 år, da de kan have vanskelighed med at sluge dem og kan risikere at blive kvalt. Til disse børn kan man åbne de hårde kapslerne og drysse indholdet over maden. (f.eks. mælk, kartofler eller stivelsesbaserede fødevarer). Bør ikke tilsættes syrlige drikkevarer såsom orange juice. Spørg lægen til råds for fuldstændig vejledning.
- Deres/din eller Deres/dit barns behandling med CYSTAGON kan endvidere kræve erstatningsbehandling for tab af vigtige elektrolytter fra nyrerne. Det er vigtigt at denne erstatningsbehandling tages som foreskrevet. Hvis en dosis glemmes må der ikke tages en ekstra som kompensation. Hvis flere doser glemmes, eller der udvikles døsigthed bør lægen kontaktes.
- Det er regelmæssigt nødvendigt at måle blodets indhold af cystin for at bestemme den korrekte dosis CYSTAGON. Deres/din læge vil sørge for dette. Det er ligeledes nødvendigt at foretage regelmæssige blod- og urinprøver for at bestemme kroppens indhold af vigtige elektrolytter, så lægen herved kan tilpasse den korrekte behandling.

CYSTAGON bør tages 4 gange dagligt, hver 6. time, og fortrinsvis lige efter lige efter eller sammen med maden. Det er vigtigt at tage doseringen så tæt på hver 6. time så muligt.

Behandlingen med CYSTAGON er livslang, som anvist af lægen.

Hvis De/du har taget for meget CYSTAGON:

Kontakt omgående lægen eller skadestuen, hvis der er indtaget mere lægemiddel end foreskrevet, eller der optræder unormal sløvhed.

Hvis De/du har glemt at tage CYSTAGON:

Hvis en lægemiddeldosis glemmes, bør den tages så hurtigt så muligt. Hvis dette ikke kan lade sig gøre indenfor 2 timer før næste dosis, overspringes den glemte dosis og man fortsætter efter doseringsanvisningen. De/du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis De/du holder op med at tage CYSTAGON:

Spørg lægen eller apoteket, hvis der er noget, De/du er i tvivl om eller føler Dem/dig usikker på.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

CYSTAGON kan hos nogle forårsage sløvhed eller få dem til at være mindre årvågen end normalt. Bemærk, hvorledes Dem/dig selv eller Deres/dit barn reagerer på lægemidlet, så faretruende situationer kan undgås.

Følgende bivirkninger blev rapporteret som værende: meget almindelige (forekommer i mindst 1 ud af 10 patienter), almindelige (forekommer i mindst 1 ud af 100 patienter), usædvanlige (forekommer i mindst 1 ud af 1.000 patienter), meget usædvanlige (forekommer i mindst 1 ud af 10.000 patienter) og sjældne (forekommer i mindst 1 ud af 100.000 patienter).

- Meget almindelige: Opkastning, kvalme, diarre, appetitløshed, feber og en søvnliggende fornemmelse.
- Almindelige: Mavesmerter eller utilpashed, dårlig ånde og kropslugt, hudruptioner, gastroenteritis, træthed, hovedpine, encefalopati (forstyrrelse i hjernen) og anormaliteter ved leverfunktionstests.
- Usædvanlige: Strækmærker, hudlæsioner (små hårde klumper på albuer), slaphed i leddene, smerter i benene, knoglebrud, skævhed i ryggen, knogledeformiteter og -skørhed, hårmisfarvning, svær allergisk reaktion, søvnløshed, krampeanfald, nervøsitet, hallucinationer, kraftigt fald i hvide blodlegemer, mavesår manifesteret ved blødning i fordøjelseskanalen og påvirkning af nyrerne, der viser sig ved hævelse af benene og vægtøgning.

Da nogle af disse bivirkninger er alvorlige, så spørg Deres/din eller Deres/dit barns læge om forklaring på advarselstegnene.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med Din læge, eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på etiketten. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 25°C og opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys og fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De/du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må De/du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

CYSTAGON indeholder:

- Det aktive stof er cysteaminbitartrat (mercaptaminbitartrat). Hver hård kapsel CYSTAGON 50 mg indeholder 50 mg cysteamin (som mercaptaminbitartrat). Hver hård kapsel CYSTAGON 150 mg indeholder 150 mg cysteamin (som mercaptaminbitartrat).
- De øvrige indholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, pregelatineret stivelse, magnesiumstearat/natriumlaurylsulfat, silica kolloid, natriumcarboxymethylcellulose, kapselmateriale: gelatine, titaniumdioxid, sort blæk på de hårde kapsler (E172).

CYSTAGON udseende og pakningsstørrelse

Hård kapsel

- Cystagon 50 mg: hvide, ugenomsigtige hårde kapsler med CYSTA 50 på selve glasset og RECORDATI RARE DISEASES på låget. I glas med 100 eller 500 hårde kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

- Cystagon 150 mg: hvide, ugenomsigtige hårde kapsler med CYSTAGON 150 på selve glasset og RECORDATI RARE DISEASES på låget. I glas med 100 eller 500 hårde kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Eller

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

Hvid De/du vil have yderligere oplysninger om CYSTAGON, skal De/du henvende Dem/dig til den lokale repræsentant:

Belgique/België/Belgien

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

България

Recordati Rare Diseases

Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58

Франция

Česká republika

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Francie

Danmark

Recordati AB.

Tlf : +46 8 545 80 230

Sverige

Deutschland

Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Tel: +49 731 140 554 0

Eesti

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Rootsi

Ελλάδα

Recordati Rare Diseases

Τηλ: +33 1 47 73 64 58

Γαλλία

España

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.

Tel: + 34 91 659 28 90

France

Recordati Rare Diseases

Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Hrvatska

Recordati Rare Diseases

Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Francuska

Ireland

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

France

Ísland

Recordati AB.

Simi:+46 8 545 80 230

Lietuva

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Švedija

Luxembourg/Luxemburg

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Belgique/Belgien

Magyarország

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Franciaország

Malta

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 1 47 73 64 58

Franza

Nederland

Recordati

Tel: +32 2 46101 36

België

Norge

Recordati AB.

Tlf : +46 8 545 80 230

Sverige

Österreich

Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Tel: +49 731 140 554 0

Deutschland

Polska

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Francja

Portugal

Jaba Recordati S.A.

Tel: +351 21 432 95 00

România

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Franța

Slovenija

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Francija

Slovenská republika

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>