

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 MYLAN 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 wcześnie, 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 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 cysteaminy 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.

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).

W nielicznych przypadkach opisywano objawy na łokciach przypominające zespół Ehlersa i Danlosa, u dzieci leczonych dużymi dawkami różnych preparatów cysteaminy (cysteamina, chlorowodorek cysteaminy lub dwuwinian cysteaminy), zwykle większymi od dawki maksymalnej 1,95 g/m²/dobę. Tym zmianom skórnym towarzyszyły rozstępy skórne oraz zmiany kostne widoczne dopiero w badaniu radiologicznym.

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/m²/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 cysteaminy, należy kontynuować jego podawanie.

W odróżnieniu od fosfocysteaminy, 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).

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 Ciąża i laktacja

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.

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

W dwóch przypadkach stwierdzono wystąpienie zespołu nerczycowego w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, ze stopniową poprawą stanu po zaprzestaniu leczenia. W badaniach histologicznych stwierdzono w jednym przypadku błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek w przeszczepie allogenicznym nerki, a w innym pojedynczym przypadku zapalenie śródmiąższowe nerek, związane z nadwrażliwością na preparat.

W nielicznych przypadkach opisywano objawy na łokciach przypominające zespół Ehlersa i Danlosa u dzieci długotrwale leczonych dużymi dawkami różnych preparatów cysteaminy (cysteamina, chlorowodorek cysteaminy lub dwuwinian cysteaminy), zwykle większymi od dawki maksymalnej 1,95 g/m²/dobę.

W niektórych przypadkach tym zmianom skórnym towarzyszyły 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. Badania histopatologiczne skóry wykonane w nielicznych przypadkach wykazały 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).

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 przewód 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 młodszy wieku i gdy była zachowana prawidłowa czynność nerek.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej doustnej dawki dwuwinianu cysteaminy, stanowiącej równoważnik $1,05 \text{ g}$ 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 stacjonarnym 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 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/m²/dobę u szczurów, co stanowi mniej niż połowę zalecanej klinicznej dawki podtrzymującej cysteaminy, czyli 1,30 g/m²/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 kapsulek 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

Orphan Europe SARL
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 kapsulek twardych w butelce), EU/1/97/039/002 (500 kapsulek 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.emea.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 dwuwiniianu 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 MYLAN 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 wcześnie, 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 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 cysteaminy 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.

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).

W nielicznych przypadkach opisywano objawy na łokciach przypominające zespół Ehlersa i Danlosa, u dzieci leczonych dużymi dawkami różnych preparatów cysteaminy (cysteamina, chlorowodorek cysteaminy lub dwuwinian cysteaminy), zwykle większymi od dawki maksymalnej 1,95 g/m²/dobę. Tym zmianom skórnym towarzyszyły rozstępy skórne oraz zmiany kostne widoczne dopiero w badaniu radiologicznym.

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/m²/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 cysteaminy, należy kontynuować jego podawanie.

W odróżnieniu od fosfocysteaminy 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).

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 Ciąża i laktacja

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 tryestrze, 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.

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

W dwóch przypadkach stwierdzono wystąpienie zespołu nerczycowego w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, ze stopniową poprawą stanu po zaprzestaniu leczenia. W badaniach histologicznych stwierdzono w jednym przypadku błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek w przeszczepie allogenicznym nerki, a w innym pojedynczym przypadku zapalenie śródmiąższowe nerek, związane z nadwrażliwością na preparat.

W nielicznych przypadkach opisywano objawy na łokciach przypominające zespół Ehlersa i Danlosa u dzieci długotrwale leczonych dużymi dawkami różnych preparatów cysteaminy (cysteamina, chlorowodorek cysteaminy lub dwuwinian cysteaminy), zwykle większymi od dawki maksymalnej 1,95 g/m²/dobę.

W niektórych przypadkach tym zmianom skórny towarzyszyły rozstępy skórne oraz zmiany kostne widoczne dopiero w badaniu radiologicznym. Opisywano następujące zaburzenia kości: koślawość kolan, ból kończyn dolnych, przeprost w stawach, osteopenię, złamania kompresyjne i skoliozę. Badania histopatologiczne skóry wykonane w nielicznych przypadkach wykazały 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).

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 przewód 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 młodszy wieku i gdy była zachowana prawidłowa czynność nerek.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej doustnej dawki dwuwinianu cysteaminy stanowiącej równoważnik $1,05 \text{ g}$ 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 stacjonarnym 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 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/m²/dobę u szczurów, co stanowi mniej niż połowę zalecanej klinicznej dawki podtrzymującej cysteaminy, czyli 1,30 g/ m²/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

Orphan Europe SARL
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.emea.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Orphan Europe SARL, Immeuble “Le Wilson”, 70 avenue du Général de Gaulle, F-92800 Puteaux, Francja

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

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

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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 dwuwiniianu 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 NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**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

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) 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

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 dwuwiniianu 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 NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**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

Orphan Europe SARL
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

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 NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Orphan Europe SARL
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

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 NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**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

Orphan Europe SARL
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**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

CYSTAGON 50 mg kapsułki twarde

CYSTAGON 150 mg kapsułki twarde

Dwuwinian cysteaminy (dwuwinian merkaptaminy)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST 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 u pacjenta (lub dziecka) stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na dwuwinian cysteaminy, penicylaminę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Cystagon,
- jeśli pacjentka jest w ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży,
- jeśli pacjentka karmi piersią.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek CYSTAGON:

- 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 jakichkolwiek 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.

Stosowanie leku CYSTAGON z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku CYSTAGON z jedzeniem i piciem

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 CYSTAGON

Lek CYSTAGON należy zawsze zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza lub lekarza pediatry. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem.

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/m² 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/m² 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 połknąć 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 można 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 wskazań 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, CYSTAGON 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.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK CYSTAGON

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

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

6. 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 kroscarmelozy; 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 MYLAN 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 MYLAN na górnej części kapsułki.

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

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca: Orphan Europe SARL, Immeuble “Le Wilson” 70 avenue du Général de Gaulle, F-92800 Puteaux, Francja

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

Belgique/België/Belgien

Orphan Europe Benelux
Koning Albert I, laan 48 bus 3
B-1780 Wemmel (Brussels)
Belgique/België/Belgien
Tél/Tel: +32 2 46101 36

България

Orphan Europe (Germany) GmbH

Luxembourg/Luxemburg

Orphan Europe Benelux
Koning Albert I, laan 48 bus 3
B-1780 Wemmel (Brussels)
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Magyarország

Orphan Europe (Germany) GmbH

Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Германия
Tel: +49 (0) 73 11 40 55 40

Česká republika

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Německo
Tel: +49 (0) 73 11 40 55 40

Danmark

Orphan Europe AB
Isafjordsgatan 30C, plan 3
S-164 40 Kista
Sverige
Tlf : +46 8 545 80 230

Deutschland

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Deutschland
Tel: +49 (0) 73 11 40 55 40

Eesti

Orphan Europe AB
Isafjordsgatan 30C, plan 3
S-164 40 Kista
Rootsi
Tel : +46 8 545 80 230

Ελλάδα

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”
70 Avenue du General de Gaulle
F-92 800 Puteaux
Γαλλία
Τηλ: +33 1 47 73 64 58

España

Orphan Europe, S.L.
C/ Isla de la Palma, 37, 2ª planta
E-28700 San Sebastián de los Reyes, Madrid
España
Tel.:+ 34 91 659 28 90

France

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”
70 Avenue du General de Gaulle
F -92 800 Puteaux
France
Tél : +33 1 47 73 64 58

Ireland

Orphan Europe (UK) Ltd.
Isis House, 43 Station Road
Henley-on-Thames
Oxfordshire RG9 1AT
United Kingdom
Tel : +44 1491 414333

Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Németország
Tel: +49 (0) 73 11 40 55 40

Malta

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”
70 Avenue du General de Gaulle
F-92 800 Puteaux
Franza
Tel : +33 1 47 73 64 58

Nederland

Orphan Europe Benelux
Koning Albert I laan 48 bus 3
B-1780 Wemmel (Brussels)
België
Tel: +32 2 46101 36

Norge

Orphan Europe AB
Isafjordsgatan 30C, plan 3
S-164 40 Kista
Sverige
Tlf : +46 8 545 80 230

Österreich

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Deutschland
Tel: +49 (0) 73 11 40 55 40

Polska

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Niemcy
Tel: +49 (0) 73 11 40 55 40

Portugal

Orphan Europe, S.L.
C/ Isla de la Palma, 37, 2ª planta
E-28700 San Sebastián de los Reyes, Madrid
Espanha
Tel.:+ 34 91 659 28 90

România

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Germania
Tel: +49 (0) 73 11 40 55 40

Slovenija

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Nemčija
Tel: +49 (0) 73 11 40 55 40

Ísland

Orphan Europe AB
Isafjordsgatan 30C, plan 3
S-164 40 Kista
Svíþjóð
Tel :+46 8 545 80 230

Italia

Orphan Europe (Italy) Srl
Via Marostica 1
I-20146 Milano
Italia
Tel: +39 02 48 78 71 73

Κύπρος

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”
70 Avenue du General de Gaulle
F-92 800 Puteaux
Γαλλία
Τηλ: +33 1 47 73 64 58

Latvija

Orphan Europe AB
Isafjordsgatan 30C, plan 3
S-164 40 Kista
Zviedrija
Tel : +46 8 545 80 230

Lietuva

Orphan Europe AB
Isafjordsgatan 30C, plan 3
S-164 40 Kista
Švedija
Tel : +46 8 545 80 230

Data zatwierdzenia ulotki:**Slovenská republika**

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Nemecko
Tel: +49 (0) 73 11 40 55 40

Suomi/Finland

Orphan Europe AB
Isafjordsgatan 30C, plan 3
S-164 40 Kista
Sverige
Puh/Tel : +46 8 545 80 230

Sverige

Orphan Europe AB
Isafjordsgatan 30C, plan 3
S-164 40 Kista
Sverige
Tel : +46 (0)8 545 80 230

United Kingdom

Orphan Europe (UK) Ltd.
Isis House, 43 Station Road
Henley-on-Thames
Oxfordshire RG9 1AT
United Kingdom
Tel : +44 (0)1491 414333