

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

CYSTAGON 50 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 50 mg cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel

Vit, ogenomskinlig hård kapsel märkt med CYSTA 50 på nederdelen och RECORDATI RARE DISEASES på överdelen.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

CYSTAGON är indicerat för behandling av verifierad nefropatisk cystinos. Cysteamin minskar cystinackumulering i vissa celler (t.ex. leukocyter, muskel- och leverceller) hos patienter med nefropatisk cystinos och, vid tidigt insatt behandling, fördröjer det utvecklingen av njurinsufficiens.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

CYSTAGON behandling skall initieras under övervakning av läkare med erfarenhet av behandling av cystinos.

Behandlingens mål är att hålla leukocytcystinnivåerna under 1 nmol hemicystin/mg protein. Cystinhalten i vita blodkroppar måste därför mätas för att bestämma adekvat dosering. Leukocytcystinhalten bör mätas 5 till 6 timmar efter administrering och bör kontrolleras ofta vid behandlingens början (t.ex. månatligen) och var 3:e till 4:e månad vid stabil underhållsdosering.

- För barn upp till 12 års ålder, skall dosering av CYSTAGON ske baserat på kroppsytan ( $\text{g/m}^2/\text{dag}$ ). Den rekommenderade dosen är 1,30 gram/ $\text{m}^2/\text{dag}$  av fri bas uppdelat på fyra doser dagligen.
- För patienter över 12 års ålder och över 50 kg, är den rekommenderade dosen av CYSTAGON 2 gram/dag uppdelat på fyra doser dagligen.

Startdosen bör vara 1/4 - 1/6 av beräknad underhållsdos och gradvis ökas under 4 - 6 veckor för att undvika intolerans. Dosen skall höjas så länge den tolereras och leukocytcystinnivån är  $> 1$  nmol hemicystin/mg protein. Den maximala dos av CYSTAGON som användes i kliniska prövningar var 1,95  $\text{g/m}^2/\text{dag}$ .

Användning av doser högre än 1,95  $\text{g/m}^2/\text{dag}$  rekommenderas ej (se avsnitt 4.4).

Digestionstoleransen av cysteamin förbättras när den medicinska produkten tas strax efter eller tillsammans med föda.

Till barn, cirka 6 år eller yngre, som ej kan svälja hårda kapslar, kan kapslarna öppnas och innehållet strös på maten. Erfarenheten har visat att mat såsom mjölk, potatis och andra stärkelsebaserade produkter verkar vara mest lämpade att blanda pulvret med. Emellertid bör sura drycker, t ex apelsin juice, i allmänhet undvikas eftersom pulvret tenderar att inte blandas så bra och kan falla ut.

*Patienter som dialyseras eller är transplanterade:*

Erfarenheten visar att vissa former av cysteamin ibland tolereras mindre väl av dialyspatienter (dvs. orsakar fler biverkningar). En noggrann övervakning av leukocystinnivåer rekommenderas hos dessa patienter.

*Patienter med leverinsufficiens:*

Dosjustering är normalt inte nödvändig; emellertid bör leukocystinnivåerna övervakas.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Behandling med CYSTAGON är kontraindicerad vid amning. CYSTAGON bör inte användas under graviditet, speciellt inte under första trimestern, om det inte är absolut nödvändigt (se avsnitt 4.6 och avsnitt 5.3), då medlet har teratogen effekt på djur.

CYSTAGON är kontraindicerat hos patienter som har utvecklat överkänslighet för penicillamin.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Behandling med CYSTAGON måste startas omedelbart efter det att diagnosen nefropatisk cystinos är bekräftad för att uppnå maximal effekt.

Nefropatisk cystinos måste ha diagnosticeras med både kliniska tecken och biokemiska undersökningar (leukocystin mätningar).

Fall av Ehlers-Danlos-liknande syndrom och vaskulära rubbningar på armbågarna har rapporterats hos barn som har behandlats med höga doser av olika cysteaminberedningar (cysteaminklorohydrat eller cysteamin eller cysteaminbitartrat) i de flesta fall över den maximala dosen 1,95 g/m<sup>2</sup>/dag. Dessa hudlesioner associerades med vaskulär prolifération, hudbristningar och benlesioner.

Det rekommenderas därför att man kontrollerar huden regelbundet samt att man vid behov överväger röntgenundersökningar av benvävnaden. Man bör också råda patienten själv eller föräldrarna att undersöka huden. Om några liknande avvikelser uppkommer i hud eller ben, rekommenderas att man sänker dosen av CYSTAGON.

Användning av doser högre än 1.95 g/m<sup>2</sup>/dag rekommenderas ej (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Regelbunden kontroll av blodstatus rekommenderas.

Oralt cysteamin har inte visats förebygga inlagring av cystinkristaller i ögonen. I de fall där cysteamin ögondroppar används för detta ändamål, bör denna användning fortsätta.

Till skillnad från fosfocysteamin innehåller CYSTAGON inte fosfat. De flesta patienter erhåller fosfattillskott sedan tidigare och denna dos kan behöva ändras vid övergång till CYSTAGON från fosfocysteamin.

Odelade CYSTAGON hårda kapslar skall inte ges till barn under cirka 6 års ålder på grund av aspirationsrisken (se avsnitt 4.2).

Svälj inte torkmedelsbehållaren som finns i flaskan.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts. CYSTAGON kan tillföras tillsammans med elektrolyt- och mineraltillskott nödvändiga vid behandling av Fanconi syndrom liksom tillsammans med vitamin D och thyreoideahormoner. Indometacin och CYSTAGON har använts samtidigt hos vissa patienter. Hos njurtransplanterade patienter har anti-rejektionsbehandlingar använts tillsammans med cysteamin.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med cysteaminbitartrat saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter, inklusive teratogenes (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Effekten på graviditet av obehandlad cystinos är också okänd.

Därför bör CYSTAGON inte användas under graviditet, speciellt inte under första trimestern, om det inte är absolut nödvändigt.

Om graviditet diagnostiseras eller planeras bör behandlingen tas upp till noggrant övervägande och patienten måste informeras om cysteamins möjliga teratogena effekter.

### Amning

Det är okänt om CYSTAGON utsöndras i bröstmjölk hos människa. Baserad på resultat från djurförsök med ammande mödrar och nyfödda ungar (se avsnitt 5.3), är amning dock kontraindicerad hos kvinnor som behandlas med CYSTAGON.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

CYSTAGON har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. CYSTAGON kan orsaka dåsighet. Vid inledning av behandling bör patienten inte utföra potentiellt farliga uppgifter innan den individuella effekten av den medicinska produkten är känd.

## 4.8 Biverkningar

Biverkningar kan förväntas uppträda hos ungefär 35 % av patienterna. Biverkningarna omfattar huvudsakligen gastrointestinalkanalen och centrala nervsystemet. I de fall där dessa effekter uppträder i början av behandling med cysteamin, kan tillfälligt utsättande av behandlingen följt av gradvis återinsättande vara effektivt för att öka toleransen.

Rapporterade biverkningar har listats nedan, enligt organsystem och frekvens. Frekvens har definierats på följande sätt: mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanlig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) och mindre vanlig ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Undersökningar	<i>Vanlig:</i> Onormala leverfunktionstester
Blodet och lymfsystemet	<i>Mindre vanlig:</i> Leukopeni
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanlig:</i> Huvudvärk, encefalopati <i>Mindre vanlig:</i> Dåsighet, krampanfall
Magtarmkanalen	<i>Mycket vanlig:</i> Kräkningar, illamående, diarré <i>Vanlig:</i> Buksmärta, dålig andedräkt, dyspepsi, gastroenterit <i>Mindre vanlig:</i> Sår i mag-tarmkanalen
Njurar och urinvägar	<i>Mindre vanlig:</i> Nefrotiskt syndrom
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanlig:</i> Onormal lukt från huden, utslag <i>Mindre vanlig:</i> Förändring av hårfärg, hudbristningar, ömtålig hud (molluscoid pseudotumör på armbågarna)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Mindre vanlig:</i> Ledhyperextension, bensmärta, genu valgum, osteopeni, kompressionsfraktur, skolios.

Metabolism och nutrition	<i>Mycket vanlig:</i> Anorexi
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	<i>Mycket vanlig:</i> Letargi, feber <i>Vanlig:</i> Kraftlöshet
Immunsystemet	<i>Mindre vanlig:</i> Anafylaktisk reaktion
Psykiska störningar	<i>Mindre vanlig:</i> Nervositet, hallucinationer

Efter behandlingens start har två fall av nefrotiskt syndrom rapporterats inom 6 månader, med progressiv förbättring efter det att behandlingen avbrutits. Histologin visade i det ena fallet membranös glomerulonefrit i njurtransplantatet och i det andra fallet hypersensibilitetsmedierad interstitiell nefrit.

Fall av Ehlers-Danlos-liknande syndrom och vaskulära rubbningar på armbågarna har rapporterats hos barn som kroniskt behandlats med höga doser av olika cysteaminberedningar (cysteaminklorohydrat eller cysteamin eller cysteaminbitartrat) i de flesta fall över den maximala dosen 1,95 g/m<sup>2</sup>/dag.

I vissa fall associerades dessa hudlesionser med vaskulär proliferation, hudbristningar och benlesionser som sågs först under en röntgenundersökning. Benskjukdomar som rapporterats var genu valgum, bensmärta och hyperextensiva leder, osteopeni, kompressionsfrakturer och skolios.

I fall där man utfört histopatologisk undersökning av huden, gav resultaten en antydning till angioendoteliomatos.

En patient dog till följd av en akut cerebral ischemi med tydlig vaskulopati.

Hos vissa patienter gick hudlesionserna på armbågarna tillbaka efter att dosen CYSTAGON reducerats. Man har antagit att cysteamins verkningsmekanism är att störa tvärbindingen av kollagenfibrer (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

En överdos av cysteamin kan orsaka tilltagande letargi.

Skulle en överdosering inträffa, bör respiration och cirkulation understödjas på lämpligt sätt. Ingen specifik antidot är känd. Det är inte känt om cysteamin avlägsnas via hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AA04.

Friska individer och heterozygoter för cystinos har leukocystinnivåer på < 0,2 respektive vanligen under 1 nmol hemicystin/mg protein. Individer med nefropatisk cystinos har förhöjda leukocystinnivåer över 2 nmol hemicystin/mg protein.

Cysteamin reagerar med cystin och bildar en blandad disulfid av cysteamin och cystein, och cystein. Denna blandade disulfid transporteras sedan ut ur lysosomerna via ett intakt lysintransportsystem. Reduktionen i leukocystinnivån är korrelerad till plasmakoncentrationen av cysteamin under de 6 timmarna efter administrering av CYSTAGON.

Leukocystinnivån når sitt minimum (medelvärde (+/- sd) 1,8 +/- 0,8 timmar) något senare än maxkoncentrationen av cysteamin (medelvärde (+/- sd) 1,4 +/- 0,4 timmar) och återgår till baseline nivån samtidigt som plasma cysteaminkoncentrationen minskar 6 timmar efter administrering av dosen.

I en klinisk studie var de ursprungliga leukocystinnivåerna 3,73 (från 0,13 till 19,8) nmol hemicystin/mg protein och hölls nära 1 nmol hemicystin/mg protein med en cysteamindos mellan 1,3 och 1,95 gram/m<sup>2</sup>/dag.

I en tidigare studie behandlades 94 barn med nefropatisk cystinos med stigande doser av cysteamin för att uppnå leukocystinnivåer mindre än 2 nmol hemicystin/mg protein 5 - 6 timmar efter dos, och jämfördes med en historisk kontrollgrupp om 17 barn behandlade med placebo. Huvudsakliga effektivitetsmått var serumkreatinin, beräknat kreatininclearance och tillväxt (längd). Den uppnådda leukocystinnivån under behandlingen var i medel 1,7 ± 0,2 nmol hemicystin/mg protein. Hos de cysteaminbehandlade patienterna bibehölls den glomerulära funktionen över tiden. Placebogruppen däremot uppvisade stigande serumkreatinin. De behandlade patienterna bibehöll längdtillväxten jämfört med obehandlade patienter. Emellertid ökade inte tillväxthastigheten tillräckligt för att patienterna skulle komma ikapp normalkurvorna för sin egen ålder. Njurarnas tubulära funktioner påverkades inte av behandlingen. Två andra studier har visat liknande resultat.

I alla studier var patientsvaret bättre då behandlingen insatts vid späda ålder och vid god njurfunktion.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter en enstaka peroral dos av cysteamin bitartrat motsvarande 1,05 g av cysteamin fri bas hos friska försökspersoner var de genomsnittliga värdena (+/- sd) för tiden till maxkoncentration och maxkoncentrationen i plasma 1,4 (+/- 0,5) timmar respektive 4,0 (+/- 1,0) mikrogram/ml. Hos patienter vid steady state är dessa värden 1,4 (+/- 0,4) timmar respektive 2,6 (+/- 0,9) mikrogram/ml efter en dos varierande mellan 225 och 550 mg.

Cysteaminbitartrat (CYSTAGON) är bioekvivalent med cysteaminhydroklorid och fosfocysteamin.

Plasmaproteinbindning av cysteamin in vitro, vilken sker huvudsakligen till albumin, är oberoende av plasmakoncentrationen av läkemedlet inom det terapeutiska området och är i genomsnitt (+/- sd) 54,1% (+/- 1,5). Proteinbindningsgraden hos patienter vid steady state är liknande: 53,1 % (+/- 3,6) och 51,1 % (+/- 4,5) 1,5 respektive 6 timmar efter administrering av dosen.

I en farmakokinetikstudie, som gjordes på 24 friska försökspersoner under 24 timmar, var medelvärdet (+/- sd) för den terminala halveringstiden 4,8 (+/- 1,8) timmar.

Elimination av oförändrat cysteamin i urinen varierade mellan 0,3 % och 1,7 % av den totala dagliga dosen hos fyra patienter. Största delen av cysteamin utsöndras som sulfat.

Mycket begränsade data tyder på att farmakokinetiska parametrar för cysteamin inte ändras signifikant vid mild till moderat njurinsufficiens. Inga data finns tillgängliga beträffande patienter med svår njurinsufficiens.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Genotoxicitetsstudier har utförts: även om det har rapporterats kromosomförändringar i odlade eukaryota cellinjer i publicerade studier med cysteamin, visade specifika studier med cysteamin bitartrat varken någon mutagen effekt i Ames test eller någon klastogen effekt i mikronukleus test på musvävnad.

Reproduktionsstudier visade en embryofetotoxisk effekt (resorption och post-implantations förluster) hos råttor vid en dos på 100 mg/kg/dag och hos kaniner som erhöll en dos cysteamin på 50 mg/kg/dag. Teratogena effekter har beskrivits hos råttor som erhöll 100 mg cysteamin/kg/dag under organogenesen. Detta motsvarar 0,6 g/m<sup>2</sup>/dag hos råttan vilket är mindre än hälften av den

rekommenderade kliniska underhållsdosen av cysteamin, d.v.s. 1,30 g/m<sup>2</sup>/dag. En nedsatt fertilitet hos råttor vid en dos på 375 mg/kg/dag har observerats liksom en fördröjd viktökning. Vid denna dos minskades också viktökning och överlevnad hos avkomman under laktationen. Höga doser cysteamin försämrar lakterande moderdjurs förmåga att ge näring åt sina ungar. Enstaka doser av läkemedlet inhiberar prolaktinsekretionen hos djur. Administration av cysteamin till nyfödda råttor inducerade katarakter.

Höga doser av cysteamin, både orala och parenterala, ger duodenalsår hos råttor och mus men inte hos apa. Försök med tillförsel av läkemedlet medför tömning av somatostatindepåerna hos flera djurslag. Konsekvenserna av detta för klinisk användning av läkemedlet är okända.

Inga karcinogenstudier har genomförts med CYSTAGON.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll:

Mikrokristallin cellulosa,  
pregelatiniserad stärkelse,  
magnesiumstearat/natriumlaurylsulfat,  
kolloidal kiseldioxid,  
kroskarmellosnatrium

#### Kapselhölje:

gelatin,  
titandioxid,  
svart bläck på hårda kapslar innehållande E172.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej tillämbart.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.  
Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

HDPE burkar om 100 och 500 hårda kapslar. Ett torkmedel innehållande svart aktivt kol och silikatgelkorn är bilagd i burken.  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble "Le Wilson"

70, Avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankrike

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/039/001 (100 hårda kapslar per flaska), EU/1/97/039/002 (500 hårda kapslar per flaska)

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 23 juni 1997.

Datum för senaste förnyelse: 23 juni 2007.

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMAs hemsida

<http://www.ema.europa.eu>



## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

CYSTAGON 150 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 150 mg cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Hård Kapsel

Vit, ogenomskinlig hård kapsel märkt med CYSTAGON 150 på nederdelen och RECORDATI RARE DISEASES på överdelen.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

CYSTAGON är indicerat för behandling av verifierad nefropatisk cystinos. Cysteamin minskar cystinackumulering i vissa celler (t.ex. leukocyter, muskel- och leverceller) hos patienter med nefropatisk cystinos och, vid tidigt insatt behandling, fördröjer det utvecklingen av njurinsufficiens.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

CYSTAGON behandling skall initieras under övervakning av läkare med erfarenhet av behandling av cystinos.

Behandlingens mål är att hålla leukocystinnivåerna under 1 nmol hemicystin/mg protein. Cystinhalten i vita blodkroppar måste därför mätas för att bestämma adekvat dosering. Leukocystinhalten bör mätas 5 till 6 timmar efter administrering och bör kontrolleras ofta vid behandlingens början (t.ex. månatligen) och var 3:e till 4:e månad vid stabil underhållsdosering.

- För barn upp till 12 års ålder, skall dosering av CYSTAGON ske baserat på kroppsytan ( $\text{g/m}^2/\text{dag}$ ). Den rekommenderade dosen är 1,30 gram/ $\text{m}^2/\text{dag}$  av fri bas uppdelat på fyra doser dagligen.
- För patienter över 12 års ålder och över 50 kg, är den rekommenderade dosen av CYSTAGON 2 gram/dag uppdelat på fyra doser dagligen.

Startdosen bör vara 1/4 - 1/6 av beräknad underhållsdos och gradvis ökas under 4 - 6 veckor för att undvika intolerans. Dosen skall höjas så länge den tolereras och leukocystinnivån är  $> 1$  nmol hemicystin/mg protein. Den maximala dos av CYSTAGON som användes i kliniska prövningar var 1,95  $\text{g/m}^2/\text{dag}$ .

Användning av doser högre än 1.95  $\text{g/m}^2/\text{dag}$  rekommenderas ej (se avsnitt 4.4).

Digestionstoleransen av cysteamin förbättras när den medicinska produkten tas strax efter eller tillsammans med föda.

Till barn, cirka 6 år eller yngre, som ej kan svälja hårda kapslar, kan kapslarna öppnas och innehållet strös på maten. Erfarenheten har visat att mat såsom mjölk, potatis och andra stärkelsebaserade produkter verkar vara mest lämpade att blanda pulvret med. Emellertid bör sura drycker, t ex apelsin juice, i allmänhet undvikas eftersom pulvret tenderar att inte blandas så bra och kan falla ut.

*Patienter som dialyseras eller är transplanterade:*

Erfarenheten visar att vissa former av cysteamin ibland tolereras mindre väl (dvs. orsakar fler biverkningar) av dialyspatienter. En noggrann övervakning av leukocystinnivåer rekommenderas hos dessa patienter.

*Patienter med leverinsufficiens:*

Dosjustering är normalt inte nödvändig; emellertid bör leukocystinnivåerna övervakas.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Behandling med CYSTAGON är kontraindicerad vid amning. CYSTAGON bör inte användas under graviditet, speciellt inte under första trimestern, om det inte är absolut nödvändigt (se avsnitt 4.6 och avsnitt 5.3), då medlet har teratogen effekt på djur.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Behandling med CYSTAGON måste startas omedelbart efter det att diagnosen nefropatisk cystinos är bekräftad för att uppnå maximal effekt.

Nefropatisk cystinos måste ha diagnosticeras med både kliniska tecken och biokemiska undersökningar (leukocystin mätningar).

Fall av Ehlers-Danlos-liknande syndrom och vaskulära rubbningar på armbågarna har rapporterats hos barn som har behandlats med höga doser av olika cysteaminberedningar (cysteaminklorohydrat eller cysteamin eller cysteaminbitartrat) i de flesta fall över den maximala dosen 1,95 g/m<sup>2</sup>/dag. Dessa hudlesioner associerades med vaskulär prolifération, hudbristningar och benlesioner.

Det rekommenderas därför att man kontrollerar huden regelbundet samt att man vid behov överväger röntgenundersökningar av benvävnaden. Man bör också råda patienten själv eller föräldrarna att undersöka huden. Om några liknande avvikelser uppkommer i hud eller ben, rekommenderas att man sänker dosen av CYSTAGON.

Användning av doser högre än 1.95 g/m<sup>2</sup>/dag rekommenderas ej (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Regelbunden kontroll av blodstatus rekommenderas.

Oralt cysteamin har inte visats förebygga inlagring av cystinkristaller i ögonen. I de fall där cysteamin ögondroppar används för detta ändamål, bör denna användning fortsätta.

Till skillnad från fosfocysteamin innehåller CYSTAGON inte fosfat. De flesta patienter erhåller fosfattillskott sedan tidigare och denna dos kan behöva ändras vid övergång till CYSTAGON från fosfocysteamin.

Odelade CYSTAGON hårda kapslar skall inte ges till barn under cirka 6 års ålder på grund av aspirationsrisken (se avsnitt 4.2).

Svälj inte torkmedelsbehållaren som finns i flaskan.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts. CYSTAGON kan tillföras tillsammans med elektrolyt- och mineraltillskott nödvändiga vid behandling av Fanconi syndrom liksom tillsammans med vitamin D och thyreoideahormoner. Indometacin och CYSTAGON har använts samtidigt hos vissa patienter. Hos njurtransplanterade patienter har anti-rejektionsmedel använts tillsammans med cysteamin.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med cysteaminbitartrat saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter, inklusive teratogenes (se 5.3). Risken för människa är okänd. Effekten på graviditet av obehandlad cystinos är också okänd.

Därför bör CYSTAGON inte användas under graviditet, speciellt inte under första trimestern, om det inte är absolut nödvändigt.

Om graviditet diagnostiseras eller planeras bör behandlingen tas upp till noggrant övervägande och patienten måste informeras om cysteamins möjliga teratogena effekter.

#### Amning

Det är okänt om CYSTAGON utsöndras i bröstmjölk hos människa. Baserad på resultat från djurförsök med ammande mödrar och nyfödda ungar (se avsnitt 5.3) är amning dock kontraindicerad hos kvinnor som behandlas med CYSTAGON.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

CYSTAGON har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. CYSTAGON kan orsaka dåsighet. Vid inledning av behandling bör patienten inte utföra potentiellt farliga uppgifter innan den individuella effekten är känd.

#### **4.8 Biverkningar**

Biverkningar kan förväntas uppträda hos ungefär 35 % av patienterna. Biverkningarna omfattar huvudsakligen gastrointestinalkanalen och centrala nervsystemet. I de fall där dessa effekter uppträder i början av behandling med cysteamin, kan tillfälligt utsättande av behandlingen följt av gradvis återinsättande vara effektivt för att öka toleransen.

Rapporterade biverkningar har listats nedan, enligt organsystem och frekvens. Frekvens har definierats på följande sätt: mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanlig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) och mindre vanlig ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Undersökningar	<i>Vanlig: Onormala leverfunktionstester</i>
Blodet och lymfsystemet	<i>Mindre vanlig: Leukopeni</i>
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanlig: Huvudvärk, encefalopati Mindre vanlig: Dåsighet, krampanfall</i>
Magtarmkanalen	<i>Mycket vanlig: Kräkningar, illamående, diarré Vanlig: Buksmärta, dålig andedräkt, dyspepsi, gastroenterit Mindre vanlig: Sår i mag-tarmkanalen</i>
Njurar och urinvägar	<i>Mindre vanlig: Nefrotiskt syndrom</i>
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanlig: Onormal lukt från huden, utslag Mindre vanlig: Förändring av hårfärg, hudbristningar, ömtålig hud (molluscoid pseudotumör på armbågarna)</i>
Muskuloskeletal systemet och bindväv	<i>Mindre vanlig: Ledhyperextension, bensmärta, genu valgum, osteopeni, kompressionsfraktur, skolios.</i>
Metabolism och nutrition	<i>Mycket vanlig: Anorexi</i>
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	<i>Mycket vanlig: Letargi, feber</i>

	<i>Vanlig: Kraftlöshet</i>
Immunsystemet	<i>Mindre vanlig: Anafylaktisk reaktion</i>
Psykiska störningar	<i>Mindre vanlig: Nervositet, hallucinationer</i>

Efter behandlingens start har fall av nefrotiskt syndrom rapporterats inom 6 månader, med progressiv förbättring efter det att behandlingen avbrutits. Histologin visade i vissa fall membranös glomerulonefrit i njurtransplantatet och i det andra fallet hypersensibilitetsmedierad interstitiell nefrit.

Fall av Ehlers-Danlos-liknande syndrom och vaskulära rubbningar på armbågarna har rapporterats hos barn som kroniskt behandlats med höga doser av olika cysteaminberedningar (cysteaminklorohydrat eller cysteamin eller cysteaminbitartrat) i de flesta fall över den maximala dosen 1,95 g/m<sup>2</sup>/dag.

I vissa fall associerades dessa hudlesioner med vaskulär proliferation, hudbristningar och benlesioner som sågs först under en röntgenundersökning. Benskador som rapporterats var genu valgum, bensmärta och hyperextensiva leder, osteopeni, kompressionsfrakturer och skolios.

I fall där man utfört histopatologisk undersökning av huden, gav resultaten en antydning till angioendoteliomatos.

En patient dog till följd av akut cerebral ischemi med tydlig vaskulopati.

Hos vissa patienter gick hudlesionerna på armbågarna tillbaka efter att dosen CYSTAGON reducerats. Man har antagit att cysteamins verkningsmekanism är att störa tvärbindingen av kollagenfibrer (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

En överdos av cysteamin kan orsaka tilltagande letargi.

Skulle överdosering inträffa, bör respiration och cirkulation understödjas på lämpligt sätt. Ingen specifik antidot är känd. Det är inte känt om cysteamin avlägsnas via hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AA04.

Friska individer och heterozygoter för cystinos har leukocystinnivåer på < 0,2 respektive vanligen under 1 nmol hemicystin/mg protein. Individer med nefropatisk cystinos har förhöjda leukocystinnivåer över 2 nmol hemicystin/mg protein.

Cysteamin reagerar med cystin och bildar en blandad disulfid av cysteamin och cystein, och cystein. Denna blandade disulfid transporteras sedan ut ur lysosomerna via ett intakt lysintransportsystem. Reduktionen i leukocystinnivån är korrelerad till plasmakoncentrationen av cysteamin under de 6 timmarna efter administrering av CYSTAGON. Leukocystinnivån når sitt minimum (medelvärde (+/- sd) 1,8 +/- 0,8 timmar) något senare än maxkoncentrationen av cysteamin (medelvärde (+/- sd) 1,4 +/- 0,4 timmar) och återgår till baseline nivån samtidigt som plasma cysteaminkoncentrationen minskar 6 timmar efter administrering av dosen.

I en klinisk studie var de ursprungliga leukocystinnivåerna 3,73 (från 0,13 till 19,8) nmol hemicystin/mg protein och hölls nära 1 nmol hemicystin/mg protein med en cysteamindos mellan 1,3 och 1,95 gram/m<sup>2</sup>/dag.

I en tidigare studie behandlades 94 barn med nefropatisk cystinos med stigande doser av cysteamin för att uppnå leukocystinnivåer mindre än 2 nmol hemicystin/mg protein 5 - 6 timmar efter dos, och jämfördes med en historisk kontrollgrupp om 17 barn behandlade med placebo. Huvudsakliga effektivitetsmått var serumkreatinin, beräknat kreatininclearance och tillväxt (längd). Den uppnådda leukocystinnivån under behandlingen var i medel  $1,7 \pm 0,2$  nmol hemicystin/mg protein. Hos de cysteaminbehandlade patienterna bibehölls den glomerulära funktionen över tiden. Placebogruppen däremot uppvisade stigande serumkreatinin. De behandlade patienterna bibehöll längdtillväxten jämfört med obehandlade patienter. Emellertid ökade inte tillväxthastigheten tillräckligt för att patienterna skulle komma ikapp normalkurvorna för sin egen ålder. Njurarnas tubulära funktioner påverkades inte av behandlingen. Två andra studier har visat liknande resultat.

I alla studier var patientsvaret bättre då behandlingen insatts vid späd ålder och vid god njurfunktion.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter en enstaka peroral dos av cysteaminbitartrat motsvarande 1,05 g av cysteamin fri bas hos friska försökspersoner var de genomsnittliga värdena (+/- sd) för tiden till maxkoncentration och maxkoncentrationen i plasma 1,4 (+/- 0,5) timmar respektive 4,0 (+/- 1,0) mikrogram/ml. Hos patienter vid steady state är dessa värden 1,4 (+/- 0,4) timmar respektive 2,6 (+/- 0,9) mikrogram/ml efter en dos varierande mellan 225 och 550 mg. Cysteaminbitartrat (CYSTAGON) är bioekvivalent med cysteaminhydroklorid och fosfocysteamin.

Plasmaproteinbindning av cysteamin in vitro, vilken sker huvudsakligen till albumin, är oberoende av plasmakoncentrationen av läkemedlet inom det terapeutiska området och är i genomsnitt (+/- sd) 54,1% (+/- 1,5). Proteinbindningsgraden hos patienter vid steady state är liknande: 53,1 % (+/- 3,6) och 51,1 % (+/- 4,5) 1,5 respektive 6 timmar efter administrering av dosen.

I en farmakokinetikstudie, som gjordes på 24 friska försökspersoner under 24 timmar, var medelvärdet (+/- sd) för den terminala halveringstiden 4,8 (+/- 1,8) timmar.

Elimination av oförändrat cysteamin i urinen varierade mellan 0,3 % och 1,7 % av den totala dagliga dosen hos fyra patienter. Största delen av cysteamin utsöndras som sulfat.

Mycket begränsade data tyder på att farmakokinetiska parametrar för cysteamin inte ändras signifikant vid mild till moderat njurinsufficiens. Inga data finns tillgängliga beträffande patienter med svår njurinsufficiens.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Genotoxicitetsstudier har utförts: även om det har rapporterats kromosomförändringar i odlade eukaryota cellinjer i publicerade studier med cysteamin, visade specifika studier med cysteaminbitartrat varken någon mutagen effekt i Ames test eller någon klastogen effekt i mikronukleus test på musvävnad.

Reproduktionsstudier visade en embryofetotoxisk effekt (resorption och post-implantations förluster) hos råttor vid en dos på 100 mg/kg/dag och hos kaniner som erhöll en dos cysteamin på 50 mg/kg/dag. Teratogena effekter har beskrivits hos råttor som erhöll 100 mg cysteamin/kg/dag under organogenesen. Detta motsvarar 0,6 g/m<sup>2</sup>/dag hos råttan vilket är mindre än hälften av den rekommenderade kliniska underhållsdosen av cysteamin, d.v.s. 1,30 g/m<sup>2</sup>/dag. En nedsatt fertilitet hos råttor vid en dos på 375 mg/kg/dag har observerats liksom en fördröjd viktökning. Vid denna dos minskades också viktökning och överlevnad hos avkomman under laktationen. Höga doser cysteamin försämrar lakterande moderdjurs förmåga att ge näring åt sina ungar. Enstaka doser av läkemedlet

inhiberar prolaktinsekretionen hos djur. Administration av cysteamin till nyfödda råttor inducerade katarakter.

Höga doser av cysteamin, både orala och parenterala, ger duodenalsår hos råttor och mus men inte hos apa. Försök med tillförsel av läkemedlet medför tömning av somatostatinderivaten hos flera djurslag. Konsekvenserna av detta för klinisk användning av läkemedlet är okända.

Inga karcinogenstudier har genomförts med CYSTAGON.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll:

Mikrokristallin cellulosa,  
pregelatiniserad stärkelse,  
magnesiumstearat/natriumlaurylsulfat,  
kolloidal kiseldioxid,  
kroskarmellosnatrium

#### Kapselhölje:

gelatin,  
titandioxid,  
svart bläck på hårda kapslar innehållande E172.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej tillämbart.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.  
Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

HDPE burkar om 100 och 500 hårda kapslar. Ett torkmedel innehållande svart aktivt kol och silikatgelkorn är bilagd i burken.  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/039/003 (100 hårda kapslar per flaska), EU/1/97/039/004 (500 hårda kapslar per flaska)

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 23 juni 1997.

Datum för senaste förnyelse: 23 juni 2007.

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMAs hemsida

<http://www.ema.europa.eu/>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**



## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

eller

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Ej relevant.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERFÖRPACKNING CYSTAGON 50 mg x 100 hårda kapslar**  
**YTTERFÖRPACKNING CYSTAGON 50 mg x 500 hårda kapslar**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

CYSTAGON 50 mg hårda kapslar  
Cysteamin

**2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)**

En hård kapsel innehåller 50 mg cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

100 hårda kapslar (med ett torkmedel i burken)  
500 hårda kapslar (med ett torkmedel i burken)

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Svälj inte torkmedelsbehållaren som finns i flaskan

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat {månad/år}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.  
Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/039/001-100 hårda kapslar  
EU/1/97/039/002 - 500 hårda kapslar

**13. BATCHNUMMER**

Lot {nummer}

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Cystagon 50 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERFÖRPACKNING CYSTAGON 150 mg x 100 hårda kapslar**  
**YTTERFÖRPACKNING CYSTAGON 150 mg x 500 hårda kapslar**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

CYSTAGON 150 mg hårda kapslar  
Cysteamin

**2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)**

En hård kapsel innehåller 150 mg cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

100 hårda kapslar (med ett torkmedel i burken)  
500 hårda kapslar (med ett torkmedel i burken)

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Svälj inte torkmedelsbehållaren som finns i flaskan.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat {månad/år}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.  
Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/039/003 – 100 hårda kapslar  
EU/1/97/039/004 – 500 hårda kapslar

**13. BATCH NUMMER**

Lot {nummer}

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Cystagon 150 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**INNERFÖRPACKNING CYSTAGON 50 mg x 100 hårda kapslar**  
**INNERFÖRPACKNING CYSTAGON 50 mg x 500 hårda kapslar**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

CYSTAGON 50 mg hårda kapslar  
Cysteamin

**2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)**

En hård kapsel innehåller 50 mg cysteamin (som merkaptaminbitartrat)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

100 hårda kapslar (med ett torkmedel i burken)  
500 hårda kapslar (med ett torkmedel i burken)

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Svälj inte torkmedelsbehållaren som finns i flaskan

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat {månad/år}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.  
Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.



**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/039/001 – 100 hårda kapslar  
EU/1/97/039/002 – 500 hårda kapslar

**13. BATCH NUMMER**

Lot {nummer}

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETS BETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**INNERFÖRPACKNING CYSTAGON 150 mg x 100 hårda kapslar**  
**INNERFÖRPACKNING CYSTAGON 150 mg x 500 hårda kapslar**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

CYSTAGON 150 mg hårda kapslar  
Cysteamin

**2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)**

En hård kapsel innehåller 150 mg cysteamin (som merkaptaminbitartrat)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

100 hårda kapslar (med ett torkmedel i burken)  
500 hårda kapslar (med ett torkmedel i burken)

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Svälj inte torkmedelsbehållaren som finns i flaskan

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat {månad/år}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.  
Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/97/039/003 – 100 hårda kapslar  
EU/1/97/039/004 – 500 hårda kapslar

**13. BATCH NUMMER**

Lot {nummer}

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **CYSTAGON 50 mg, hårda kapslar CYSTAGON 150 mg, hårda kapslar cysteaminbitartrat (merkaptaminbitartrat)**

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa om den.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad är CYSTAGON och vad används det för.
2. Vad du behöver veta innan du använder CYSTAGON
3. Hur du använder CYSTAGON
4. Eventuella biverkningar
5. Hur CYSTAGON ska förvaras
6. Förpackningen innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad är CYSTAGON och vad används det för?**

Cystinos är en ämnesomsättningssjukdom kallad ”nefropatisk cystinos” vilken kännetecknas av en onormal ackumulering av aminosyran cystin i olika organ i kroppen som njuren, ögat, muskler, bukspottkörteln och hjärnan. Cystinansamling orsakar njurskador och en överdriven utsöndring av glukos, proteiner och elektrolyter. Olika organ påverkas vid olika åldrar.

CYSTAGON förskrivs för att behandla denna ovanliga ärftliga sjukdom. CYSTAGON är ett läkemedel som reagerar med cystin och sänker cystinhalten i cellerna.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder CYSTAGON**

##### **Använd inte CYSTAGON:**

- om du -eller ditt barn- är allergisk mot cysteaminbitartrat eller penicillamin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (som anges i avsnitt 6).
- om du är gravid, detta är särskilt relevant under första trimestern.
- om du ammar.

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan du eller ditt barn tar CYSTAGON

- När din eller ditt barns sjukdom har bekräftats av leukocycystinmätningar, ska behandlingen med CYSTAGON påbörjas så snart som möjligt.
- Ett fåtal fall av hudförändringar på armbågarna som små hårda klumpar har rapporterats hos barn som har behandlats med höga doser av olika cysteaminpreparat. Dessa hudförändringar förekom tillsammans med hudbristningar och bensador såsom frakturer och benmissbildningar, samt med översträckning i leder. Din läkare kan begära regelbundna läkarundersökningar och röntgenundersökningar av huden och skelettet för att kontrollera effekterna av läkemedlet. Undersök själv din eller ditt barns hud. Om några avvikelser uppkommer i hud eller ben, kontakta din läkare omedelbart.
- Din läkare kan begära att regelbundet kontrollera blodcellsantalet.

- CYSTAGON har inte visats kunna förhindra ansamling av cystinkristaller i ögat. Om cystemindroppar har använts i ögonen skall denna behandling fortsätta.
- Till skillnad från fosfocysteamin, en annan aktiv substans liknande cysteminbitartrat, innehåller CYSTAGON inte fosfat. Om du redan behandlas med fosfattillskott, kan denna dos behöva ändras vid övergång från fosfocysteamin till CYSTAGON.
- För att undvika risk för att kapseln hamnar i luftstrupen, ska kapslarna inte ges till barn under ca 6 år.  
Svälj inte torkmedelsbehållaren som finns i flaskan.

### **Andra läkemedel och CYSTAGON**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel.

### **CYSTAGON med mat och dryck**

För barn under cirka 6 år kan de hårda kapslarna öppnas och innehållet strös på maten (t ex mjölk, potatis eller stärkelsebaserad mat) eller blandas i modersmjölkersättning. Blanda inte med sura drycker t ex apelsinjuice. Fråga behandlande läkare om fullständiga instruktioner.

### **Graviditet**

Du skall inte använda CYSTAGON om du är gravid. Ta kontakt med din läkare om du planerar att bli gravid.

### **Amning**

CYSTAGON skall inte användas om man ammar.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

CYSTAGON kan orsaka viss dåsigheit. När behandlingen inleds, bör du eller ditt barn inte delta i riskfyllda aktiviteter, innan effekterna av läkemedlet är kända.

## **3. Hur du använder CYSTAGON**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkares anvisningar. Rådfråga läkaren om du är osäker. Dosen CYSTAGON som förskrivs till dig eller ditt barn beror på din eller ditt barns ålder och kroppsvikt.

För barn upp till 12 år, baseras dosen på kroppsstorleken (ytan), den vanliga dosen är 1,30 g/m<sup>2</sup> kroppsyta per dag.

För patienter över 12 år och med en vikt över 50 kg, är den vanliga dosen 2 g/dag.

Den vanliga dosen skall inte i något fall överstiga 1,95 g/m<sup>2</sup>/dag.

CYSTAGON ska enbart tas eller ges via munnen och exakt enligt din eller ditt barns läkares instruktioner. För att CYSTAGON ska ge rätt effekt, var noga med följande:

- Följ läkares instruktioner noga. Öka eller minska inte dosen av läkemedlet utan din läkares medgivande.
- Hårda kapslar skall inte ges till barn yngre än cirka 6 år, då de kan ha svårigheter att svälja dem och kan kvävas. För barn under cirka 6 år kan hårda kapslarna öppnas och innehållet strös på maten (t ex mjölk, potatis eller stärkelsebaserad mat) eller blandas i modersmjölkersättning. Blanda inte med sura drycker t ex apelsinjuice. Fråga behandlande läkare om fullständiga instruktioner.
- Din eller ditt barns behandling kan bestå av, förutom CYSTAGON, bland annat av kosttillskott för att ersätta viktiga salter som förloras i urinen. Det är viktigt att dessa tillskott intages exakt enligt instruktionerna. Om flera doser av tillskotten missas eller om svaghet eller slöhet inträder skall behandlande läkare kontaktas.
- Regelbundna blodprov för att mäta halten cystin i vita blodkroppar är nödvändiga för att kunna bestämma den korrekta dosen av CYSTAGON. Den behandlande läkaren arrangerar dessa provtagningar liksom provtagningar för att bestämma halten av kroppens viktiga salter i blod och urin. Därigenom kan din eller ditt barns läkare korrekt beräkna dosen av dessa tillskottsämnen.

CYSTAGON ska tas 4 gånger per dag, var 6:e timme, helst direkt efter eller tillsammans med föda. Det är viktigt att ta dosen så nära var 6:e timme som möjligt.

Behandling med CYSTAGON är livslång, enligt instruktioner från behandlande läkare.

#### **Om du har tagit för stor mängd av CYSTAGON**

Kontakta din eller ditt barns läkare eller sjukhusets akutmottagning omedelbart om mer läkemedel än vad som föreskrivits har intagits eller vid slöhet.

#### **Om du har glömt att ta CYSTAGON**

Om en dos av läkemedlet missas, ska läkemedlet tas så snart som möjligt. Om mindre än två timmar återstår till nästa dos så hoppa över den missade dosen och återgå till vanliga medicintider. Tag inte en dubbel dos för att kompensera för en missad dos.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

CYSTAGON kan orsaka dåsig het eller medföra att individen blir mindre vaksam än vanligt. Försäkra dig om att du vet hur du eller ditt barn reagerar på läkemedlet innan ni utför en aktivitet som kräver full uppmärksamhet.

Följande biverkningar rapporterades: mycket vanlig (inträffade hos minst en av 10 patienter), vanlig (inträffade hos minst en av 100 patienter), mindre vanlig (inträffade hos minst en av 1000 patienter), ovanlig (inträffade hos minst en av 10 000 patienter), mycket ovanlig (inträffade hos minst en av 100 000 patienter).

- Mycket vanliga: Kräkning, illamående, diarré, aptitlöshet, feber och sömnhet.
- Vanliga: Buksmärtor eller obehag, dålig andedräkt och kroppslukt, hudutslag, magtarmkatarr, trötthet, huvudvärk, encefalopati (hjärnsjukdom)samt onormala resultat av leverfunktionstest.
- Mindre vanliga: Hudbristningar, hudförändringar (små hårda klumpar på armbågarna), översträckning i lederna, bensmärta, benfraktur, skolios (krökning av ryggraden), benmissbildningar och bräcklighet, missfärgning av hår, allvarlig allergisk reaktion, dåsig het, krampanfall, nervositet, hallucinationer, minskning av antalet av vita blodkroppar, sår i mag- och tarmkanalen som yttrar sig som blödning i mag-tarmkanalen samt njurpåverkan som yttrar sig som svullnad av extremiteter och viktökning.

Eftersom vissa av ovannämnda biverkningar är allvarliga bör man be sin egen eller barnets läkare att förklara eventuella varningssignaler.

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

### **5. Hur CYSTAGON ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C. Tillslut förpackningen väl. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är cysteaminbitartrat (merkaptaminbitartrat). En hård kapsel CYSTAGON 50 mg innehåller cysteamin (som merkaptaminbitartrat). En hård kapsel CYSTAGON 150 mg innehåller cysteamin (som merkaptaminbitartrat).
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, pregelatiniserad stärkelse, magnesiumstearat/natriumlaurylsulfat, kolloidal kiseldioxid, kroskarmellosnatrium, kapselhölje: gelatin, titandioxid, svart bläck på hårda kapslar (E172).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Hårda kapslar

- Cystagon 50 mg: vita, ogenomskinliga hårda kapslar märkta CYSTA 50 på nederdelen och RECORDATI RARE DISEASES på överdelen. Burkar med 100 eller 500 hårda kapslar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.
- Cystagon 150 mg: vita, ogenomskinliga hårda kapslar märkta CYSTAGON 150 på nederdelen och RECORDATI RARE DISEASES på överdelen. Burkar med 100 eller 500 hårda kapslar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

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

eller

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

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

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

**Luxembourg/Luxemburg**  
Recordati  
Tél/Tel: +32 2 46101 36



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  
Svíþjóð

**Italia**

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

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  
Francúzsko

**Suomi/Finland**

Recordati AB.  
Puh/Tel : +46 8 545 80 230  
Sverige

**Κύπρος**

Recordati Rare Diseases

Τηλ : +33 1 47 73 64 58

Γαλλία

**Sverige**

Recordati AB.

Tel : +46 8 545 80 230

**Latvija**

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Zviedrija

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Recordati Rare Diseases UK Ltd.

Tel: +44 (0)1491 414333

**Denna bipacksedel ändrades senast i**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>