PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

CYSTAGON 50 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg cisteamina (u obliku merkaptaminhidrogentartarata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula
Bijele, neprozirne tvrde kapsule s „CYSTA" 50 na tijelu i „RECORDATI RARE DISEASES" na kapici.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

CYSTAGON je indiciran za liječenje dokazane nefropatske cistinoze. Cisteamin smanjuje nakupljanje cistina u nekim stanicama (npr. leukocitima, mišićnim i jetrenim stanicama) kod bolesnika s nefropatskom cistinozom te, ukoliko je liječenje rano započeto, odgađa nastanak zatajenja bubrega.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom CYSTAGON treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju cistinoze.

Cilj terapije je održati razinu cistina u leukocitima ispod 1 nmol hemicistina/mg proteina. Stoga treba pratiti razinu cistina u leukocitima (Lkc) kako bi se prilagodila doza. Razinu u leukocitima treba mjeriti 5 do 6 sati nakon uzimanja doze te ju treba pri uvođenju terapije često provjeravati (npr. svaki mjesec), a kada se postigne stabilna doza, treba provjeravati svaka 3 – 4 mjeseca.

- *Za djecu do 12 godina,* CYSTAGON treba dozirati na temelju površine tijela (g/m^2/dan). Preporučena doza je 1,30 g/m^2/dan slobodne baze podijeljene u četiri puta na dan.
- *Za bolesnike iznad 12 godina i preko 50 kg tjelesne težine,* preporučena doza CYSTAGONA je 2 g/dan, podijeljena u četiri puta na dan.

Početna doza treba biti 1/4 do 1/6 očekivane doze održavanja te je treba postupno povećavati kroz 4 – 6 tjedana kako bi se izbjegla intolerancija. Dozu treba povećati ako je tolerancija dobra, a razina cistina u leukocitima ostane > 1 nmol hemicistina/mg proteina. Maksimalna doza CYSTAGONA korištena u kliničkim ispitivanjima bila je 1,95 g/m^2/dan.
Ne preporučuje se primjena doza viših od 1,95 g/m^2/dan (vidjeti dio 4.4).

Podnošenje cisteamina od strane probavnog sustava poboljšano je kada se ovaj lijek uzima neposredno nakon ili tijekom obroka.

U djece kod koje postoji rizik od aspiracije, u dobi oko 6 godina i mlađe, tvrde kapsule treba otvoriti, a sadržaj posipati po hrani. Iskustvo sugerira da je hrana poput mlijeka, krumpira i drugih proizvoda bogatih škrobom čini se prikladna za miješanje s prahom lijeka. Međutim, kisela pića, npr. sok od naranče, treba općenito izbjegavati jer se prah s njima ne pomiješa dobro već može ostati u talogu.

Bolesnici na dijalizi ili nakon transplantacije
Iskustvo je povremeno pokazalo da se neki oblici cisteamina lošije podnose (tj. dovode do više nuspojava) kad su bolesnici na dijalizi. Kod ovih se bolesnika savjetuje pažljivije praćenje razine cistina u leukocitima.

Bolesnici s insuficijencijom jetre
Prilagodba doze obično nije potrebna; međutim, treba pratiti razinu cistina u leukocitima.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Primjena CYSTAGONA kontraindicirana je tijekom dojenja. CYSTAGON se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osobito tijekom prvog tromjesečja, osim ako nije izričito neophodan (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3) jer je teratogen kod životinja.

CYSTAGON je kontraindiciran u bolesnika koji su razvili preosjetljivost na penicilamin.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje CYSTAGONOM treba započeti odmah nakon potvrde dijagnoze nefropatske cistinoze kako bi se postigla maksimalna korist.

Nefropatska cistinoza mora biti dijagnosticirana na temelju i kliničkih znakova i biokemijskih pretraga (mjerenja cistina u leukocitima).

Zabilježeni su slučajevi sindroma nalik na Ehlers-Danlos i vaskularnih poremećaja na laktovima u djece koja su bila liječena visokim dozama različitih preparata cisteamina (cisteaminkloridom ili cistaminom ili cisteaminhidrogentartaratom) većinom iznad maksimalne doze od 1,95 g/m^2/dan. Ove su kožne promjene bile povezivane s vaskularnom proliferacijom, strijama na koži te lezijama kostiju. Stoga se preporučuje redovito kontrolirati kožu te po potrebi razmotriti rendgenske preglede kostiju. Također treba bolesnicima ili roditeljima savjetovati samopregled kože. Ukoliko se pojave bilo koje slične abnormalnosti kože ili kostiju, preporučuje se smanjiti dozu CYSTAGONA.
Ne preporučuje se primjena doza viših od 1,95 g/m^2/dan (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Savjetuje se redovito praćenje krvne slike.

Nije se pokazalo da oralni cisteamin sprječava odlaganje kristala cistina u očima. Stoga, kada se za tu svrhu koristi oftalmološka otopina, njenu upotrebu treba nastaviti.

Za razliku od fosfocisteamina, CYSTAGON ne sadrži fosfat. Većina će bolesnika već primati nadomjestke fosfata te može biti potrebno prilagoditi njihovu dozu kada se CYSTAGON zamijeni fosfocisteaminom.

Neotvorene CYSTAGON tvrde kapsule ne treba davati djeci mlađoj od 6 godina zbog rizika aspiracije (vidjeti dio 4.2).

Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u bočici.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.
CYSTAGON se može primjenjivati zajedno s nadomjescima za elektrolite i minerale koji su potrebni za liječenje Fanconijevog sindroma kao i s vitaminom D i hormonima štitnjače. U nekih su bolesnika istodobno korišteni indometacin i CYSTAGON. U bolesnika s transplantiranim bubrezima, terapija protiv odbacivanja transplantata korištena je s cisteaminom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Ne postoje adekvatni podaci o primjeni cisteaminhidrogentartarata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući teratogenost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude. Učinak neliječene cistinoze na trudnoću također nije poznat. Stoga se CYSTAGON ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osobito u prvom tromjesečju, osim ako je to neophodno.
Ukoliko se dijagnosticira trudnoća ili se ona planira, treba pažljivo razmotriti potrebu za liječenjem, a bolesnicu upoznati s mogućim teratogenim rizikom cisteamina.

Dojenje
Nije poznato izlučuje li se CYSTAGON u majčino mlijeko u ljudi. Međutim, zbog rezultata ispitivanja provedenih na životinjama koje su dojile i njihovoj mladunčadi (vidjeti dio 5.3), dojenje je kontraindicirano u žena koje uzimaju CYSTAGON.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

CYSTAGON malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. CYSTAGON može dovesti do omamljenosti. Pri započinjanju terapije, bolesnici se ne smiju upuštati u potencijalno opasne aktivnosti sve dok se ne vidi učinak ovog lijeka na svakog pojedinca.

4.8 Nuspojave

Očekuje se da oko 35 % bolesnika razvije nuspojave. One uglavnom uključuju probavni i središnji živčani sustav. Kada se ove nuspojave pojave na početku terapije cisteaminom, privremena obustava i postupno ponovno uvođenje terapije može pomoći u poboljšanju tolerancije.

Zabilježene nuspojave navedene su dolje, prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana prema sljedećim kategorijama: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10) te manje često (≥ 1/1000 i < 1/100). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Pretrage	Često: poremećaj testova jetrene funkcije
Poremećaji krvi i limfnog sustava	*Manje često*: leukopenija
Poremećaji živčanog sustava	*Često*: glavobolja, encefalopatija *Manje često*: somnolencija, konvulzije
Poremećaji probavnog sustava	*Vrlo često*: povraćanje, mučnina, proljev *Često*: bol u abdomenu, zadah, dispepsija, gastroenteritis *Manje često*: gastrointestinalni ulkus
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	*Manje često*: nefrotski sindrom
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	*Često*: abnormalan miris kože, osip *Manje često*: promjene boje kose, strije na koži, fragilnost kože (moluskoidan pseudotumor na laktovima)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	*Manje često*: hiperekstenzija zglobova, bol u nogama, genu valgum, osteopenija, kompresijski prijelom, skolioza.
Poremećaji metabolizma i prehrane	*Vrlo često*: anoreksija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	*Vrlo često*: letargija, pireksija *Često*: astenija
Poremećaji imunološkog sustava	*Manje često*: anafilaktička reakcija
Psihijatrijski poremećaji	*Manje često*: nervoza, halucinacija

Zabilježeni su slučajevi nefrotskog sindoma unutar 6 mjeseci od početka terapije s progresivnim oporavkom nakon prekida liječenja. U nekim slučajevima, histologija je pokazala membranozni glomerulonefritis alogeničnog bubrežnog presatka te hipersenzitivni intersticijski nefritis.

Zabilježeni su slučajevi sindroma nalik na Ehlers-Danlos i vaskularni poremećaji na laktovima kod djece koja su bila liječena visokim dozama različitih preparata cisteamina (cisteaminkloridom ili cistaminom ili cisteaminhidrogentartaratom) iznad maksimalne doze koja iznosi 1,95 g/m^2/dan.
U nekim slučajevima, ove kožne promjene povezivale su se s vaskularnom proliferacijom, strijama na koži i lezijama kostiju koje su prvo zabilježene tijekom rendgenskog pregleda. Od poremećaja kostiju zabilježeni su genu valgum, bol u nogama i hiperekstenzivni zglobovi, osteopenija, kompresijski prijelomi i skolioza.
U slučajevima u kojima je proveden histopatološki pregled kože, rezultati su upućivali na angioendoteliomatozu.
Jedan je bolesnik posljedično umro od akutne cerebralne ishemije s izraženom vaskulopatijom.
U nekih bolesnika, kožne promjene na laktovima su se povukle nakon smanjenja doze CYSTAGONA.
Pretpostavlja se da je mehanizam djelovanja cisteamina ometanje križnog povezivanja kolagenskih vlakana (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Predoziranje cisteaminom može uzrokovati progresivnu letargiju.

Ukoliko dođe do predoziranja, treba dati suportivnu terapiju dišnog i kardiovaskularnog sustava. Nije poznat specifičan antidot. Nije poznato da li se cisteamin odstranjuje hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za probavni sustav i metabolizam, ATK oznaka: A16AA04.

Normalni pojedinci imaju razinu cistina u leukocitima < 0,2, a heterozigotni ispitanici na cistinozu imaju razinu manju od 1 nmol hemicistina/mg proteina. Pojedinci s nefropatskom cistinozom imaju povećane razine cistina u leukocitima preko 2 nmol hemicistina/mg proteina.

Cisteamin reagira s cistinom stvarajući miješani disulfid cisteamina i cisteina, te cistein. Miješani disulfid se zatim prenosi iz lizosoma putem neoštećenog transportnog sustava za lizin. Pad razine cistina u leukocitima korelira s koncentracijom cisteamina u plazmi kroz šest sati nakon primjene CYSTAGONA.

Razina cistina u leukocitima postiže svoj minimum (srednja vrijednost (± sd): 1,8 ± 0,8 sati) nešto kasnije od postizanja vršne koncentracije cisteamina u plazmi (srednja vrijednost (± sd): 1,4 ± 0,4 sati) te se vraća na bazalnu razinu kako se koncentracija cisteamina u plazmi smanji 6 sati nakon uzete doze.

U jednom kliničkom ispitivanju, bazalna razina cistina u leukocitima iznosila je 3,73 (raspon 0,13 – 19,8) nmol hemicistina/mg proteina te je održavana blizu 1 nmol hemicistina/mg proteina uz raspon doza cisteamina od 1,3 do 1,95 g/m^2/dan.

U ranijoj studiji 94 djece s nefropatskom cistinozom liječeno je rastućim dozama cisteamina da bi se održala razina cistina u leukocitima ispod 2 nmol hemicistina/mg proteina 5 do 6 sati nakon uzimanja doze te je ishod kod njih uspoređen s povijesnom kontrolnom skupinom od 17-tero djece koja su primala placebo. Osnovne mjere djelotvornosti bile su kreatinin u serumu te izračunat klirens kreatinina i rast (visina). Srednja vrijednost razine cistina u leukocitima postignuta tijekom liječenja bila je 1,7 ± 0,2 nmol hemicistina/mg proteina. Među bolesnicima koji su primali cisteamin, glomerularna funkcija je održana tijekom vremena. Suprotno toga, bolesnici koji su primali placebo doživjeli su postupni porast kreatinina u serumu. Liječeni bolesnici održali su rast usporediv s neliječenim bolesnicima. Međutim, brzina rasta nije se dovoljno ubrzala da bi dozvolila bolesnicima da sustignu normalne vrijednosti za svoju dob. Liječenje nije utjecalo na renalnu tubularnu funkciju. Druga dva ispitivanja pokazala su slične rezultate.

U svim ispitivanjima odgovor bolesnika bio je bolji kada se liječenje započelo u ranoj dobi uz dobru funkciju bubrega.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon pojedinačne oralne doze cisteaminhidrogentartarata koja je ekvivalentna 1,05 g slobodne baze cisteamina kod zdravih dobrovoljaca, srednje vrijednosti (± sd) za vrijeme potrebno za postizanje vršne koncentracije te za postizanje vršne koncentracije u plazmi iznose 1,4 (± 0,5) sati odnosno 4,0 (± 1,0) µg/ml. Kod bolesnika u stadiju dinamičke ravnoteže, ove su vrijednosti 1,4 (± 0,4) sati odnosno 2,6 (± 0,9) µg/ml, nakon doze u rasponu od 225 do 550 mg.
Cisteaminhidrogentartarat (CYSTAGON) bioekvivalentan je cisteaminkloridu i fosfocisteaminu.

Vezanje cisteamina za proteine plazme *in vitro*, a većinom se veže za albumin, unutar terapijskog raspona neovisno je o koncentraciji lijeka u plazmi, sa srednjom vrijednosti (± sd) od 54,1 % (± 1,5). Vezanje za proteine plazme kod bolesnika u stanju dinamičke ravnoteže je slično: 53,1 % (± 3,6) odnosno 51,1 % (± 4,5) nakon 1,5 odnosno 6 sati od primjene doze.

U farmakokinetičkom ispitivanju provedenom na 24 zdrava dobrovoljca kroz 24 sata, procijenjena srednja vrijednost (± sd) poluvremena eliminacije bila je 4,8 (± 1,8) sati.

Pokazalo se da je eliminacija nepromijenjenog cisteamina urinom u rasponu od 0,3 % i 1,7 % ukupne dnevne doze kod četiri bolesnika; većina cisteamina se izlučuje u obliku sulfata.

Vrlo ograničeni podaci upućuju na to da farmakokinetički parametri cisteamina nisu značajno promijenjeni kod bolesnika s blagim do umjerenim zatajenjem bubrega. Nisu dostupni podaci za bolesnike s teškom insuficijencijom bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Provedena su ispitivanja genotoksičnosti: iako je u objavljenim ispitivanjima s cisteaminom zabilježeno izazivanje kromosomskih aberacija u kulturama eukariotskih staničnih linija, specifična ispitivanja s cisteaminhidrogentartaratom nisu pokazala mutagene učinke u Amesovom testu ili bilo kakav klastogeni učinak u mikronukleus testu na mišu.

Reproduktivna ispitivanja pokazala su embriofetotoksične učinke (resorpcije te gubitke nakon implantacije) kod štakora pri razini doza od 100 mg/kg/dan te kod kunića koji su primali cisteamin od 50 mg/kg/dan. Teratogeni učinci su opisani kod štakora kada je cisteamin primijenjen tijekom razdoblja organogeneze u dozi od 100 mg/kg/dan.
Ovo je ekvivalentno dozi od 0,6 g/m^2/dan kod štakora, što je manje od polovice preporučene kliničke doze održavanja za cisteamin, tj. 1,30 g/ m^2/dan. Kod štakora je zabilježeno smanjenje fertiliteta pri 375 mg/kg/dan, dozi pri kojoj je bio usporen prirast tjelesne težine. Pri ovoj dozi, također su bili smanjeni prirast tjelesne težine te preživljavanje potomaka tijekom dojenja. Visoke doze cisteamina narušavaju sposobnost ženki u laktaciji da hrane svoje mladunce. Pojedinačne doze lijeka inhibiraju

izlučivanje prolaktina kod životinja. Primjena cisteamina kod mladunčadi štakora dovela je do katarakti.
Visoke doze cisteamina, primijenjene bilo oralnim bilo parenteralnim putem, uzrokovale su ulkuse dvanaesnika kod štakora i miševa, ali ne i kod majmuna. Eksperimentalna primjena lijeka kod nekoliko životinjskih vrsta dovela je do deplecije somatostatina. Posljedice ovoga, na kliničku upotrebu lijeka nisu poznate.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s CYSTAGONOM.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:
celuloza, mikrokristalična,
škrob, prethodno geliran,
magnezijev stearat / natrijev laurilsulfat,
silicijev dioksid, koloidni,
karmelozanatrij, umrežena

Ovojnica kapsule:
želatina,
titanijev dioksid,
crna tinta na tvrdim kapsulama koja sadrži E172

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE bočice sa 100 i 500 tvrdih kapsula. Sredstvo za sušenje koje sadrži crni aktivni ugljen i granule silikagela umetnuto je u bočicu.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nije primjenjivo.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francuska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/039/001 (100 tvrdih kapsula u bočici), EU/1/97/039/002 (500 tvrdih kapsula u bočici).

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. lipnja 1997.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. lipnja 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

CYSTAGON 150 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg cisteamina (u obliku merkaptaminhidrogentartarata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula
Bijele, neprozirne tvrde kapsule s „CYSTAGON" 150 na tijelu i „RECORDATI RARE DISEASES" na kapici.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

CYSTAGON je indiciran za liječenje dokazane nefropatske cistinoze. Cisteamin smanjuje nakupljanje cistina u nekim stanicama (npr. leukocitima, mišićnim i jetrenim stanicama) kod bolesnika s nefropatskom cistinozom te, ukoliko je liječenje rano započeto, odgađa nastanak zatajenja bubrega.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje CYSTAGONOM treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju cistinoze.

Cilj terapije je održati razinu cistina u leukocitima ispod 1 nmol hemicistina/mg proteina. Stoga treba pratiti razinu cistina u leukocitima (Lkc) kako bi se prilagodila doza. Razinu u leukocitima treba mjeriti 5 do 6 sati nakon uzimanja doze te ju treba pri uvođenju terapije često provjeravati (npr. svaki mjesec), a kada se postigne stabilna doza, treba provjeravati svaka 3 – 4 mjeseca.

- *Za djecu do 12 godina,* CYSTAGON treba dozirati na temelju površine tijela (g/m^2/dan). Preporučena doza je 1,30 g/m^2/dan slobodne baze podijeljene u četiri puta na dan.
- *Za bolesnike iznad 12 godina i preko 50 kg tjelesne težine,* preporučena doza CYSTAGONA je 2 g/dan, podijeljena u četiri puta na dan.

Početna doza treba biti 1/4 do 1/6 očekivane doze održavanja te je treba postupno povećavati kroz 4 – 6 tjedana kako bi se izbjegla intolerancija. Dozu treba povećati ako je tolerancija dobra, a razina cistina u leukocitima ostane > 1 nmol hemicistina/mg proteina. Maksimalna doza CYSTAGONA korištena u kliničkim ispitivanjima bila je 1,95 g/m^2/dan.
Ne preporučuje se primjena doza viših od 1,95 g/m^2/dan (vidjeti dio 4.4).

Podnošenje cisteamina od strane probavnog sustava poboljšano je kada se ovaj lijek uzima neposredno nakon ili tijekom obroka.

U djece kod koje postoji rizik od aspiracije, u dobi oko 6 godina i mlađoj, tvrde kapsule treba otvoriti, a sadržaj posipati po hrani. Iskustvo sugerira da je hrana poput mlijeka, krumpira i drugih proizvoda bogatih škrobom čini se prikladna za miješanje s prahom lijeka. Međutim, kisela pića, npr. sok od naranče, treba općenito izbjegavati jer se prah s njima ne pomiješa dobro već može ostati u talogu.

Bolesnici na dijalizi ili nakon transplantacije
Iskustvo je povremeno pokazalo da se neki oblici cisteamina lošije podnose (tj. dovode do više nuspojava) kada su bolesnici na dijalizi. Kod ovih se bolesnika savjetuje pažljivije praćenje razine cistina u leukocitima.

Bolesnici s insuficijencijom jetre
Prilagodba doze obično nije potrebna; međutim, treba pratiti razinu cistina u leukocitima.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Primjena CYSTAGONA kontraindicirana je tijekom dojenja. CYSTAGON se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osobito tijekom prvog tromjesečja, osim ako nije izričito neophodan (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3), jer je teratogen kod životinja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje CYSTAGONOM treba započeti odmah nakon potvrde dijagnoze nefropatske cistinoze kako bi se postigla maksimalna korist.

Nefropatska cistinoza mora biti dijagnosticirana na temelju i kliničkih znakova i biokemijskih pretraga (mjerenja cistina u leukocitima).

Zabilježeni su slučajevi sindroma nalik na Ehlers-Danlos i vaskularni poremećaji na laktovima u djece koja su bila liječena visokim dozama različitih preparata cisteamina (cisteaminkloridom ili cistaminom ili cisteaminhidrogentartaratom) većinom iznad maksimalne doze od 1,95 g/m^2/dan. Ove su kožne promjene bile povezivane s vaskularnom proliferacijom, strijama na koži te lezijama kostiju.
Stoga se preporučuje redovito pratiti kožu te po potrebi razmotriti rendgenske preglede kostiju.
Također treba bolesnicima ili roditeljima savjetovati samopregled kože. Ukoliko se pojave bilo koje slične abnormalnosti kože ili kostiju, preporuča se smanjiti dozu CYSTAGONA.
Ne preporuča se upotreba doza viših od 1,95g/m^2/dan (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Savjetuje se redovito praćenje krvne slike.

Nije se pokazalo da oralni cisteamin sprječava odlaganje kristala cistina u očima. Stoga, kada se za tu svrhu koristi oftalmološka otopina, njenu upotrebu treba nastaviti.

Za razliku od fosfocisteamina, CYSTAGON ne sadrži fosfat. Većina će bolesnika već primati nadomjestke fosfata te može biti potrebno prilagoditi njihovu dozu kada se CYSTAGON zamijeni fosfocisteaminom.

Neotvorene CYSTAGON tvrde kapsule ne treba davati djeci mlađoj od 6 godina zbog rizika aspiracije (vidjeti dio 4.2).

Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u bočici.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.
Interakcije s drugim lijekovima nisu bile proučavane. CYSTAGON se može primjenjivati zajedno s nadomjescima za elektrolite i minerale koji su potrebni za liječenje Fanconijevog sindroma kao i s vitaminom D i hormonima štitnjače. U nekih su bolesnika istodobno korišteni indometacin i CYSTAGON. U bolesnika s transplantiranim bubrezima, terapija protiv odbacivanja transplantata korištena je s cisteaminom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Ne postoje adekvatni podaci o primjeni cisteaminhidrogentartarata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući teratogenost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude. Učinak neliječene cistinoze na trudnoću također nije poznat. Stoga se CYSTAGON ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osobito u prvom tromjesečju, osim ako je to neophodno.
Ukoliko se dijagnosticira trudnoća ili se ona planira, treba pažljivo razmotriti potrebu za liječenjem, a bolesnicu upoznati s mogućim teratogenim rizikom cisteamina.

Dojenje
Nije poznato izlučuje li se CYSTAGON u majčino mlijeko u ljudi. Međutim, zbog rezultata ispitivanja provedenih na životinjama koje su dojile i njihovoj mladunčadi (vidjeti dio 5.3), dojenje je kontraindicirano u žena koje uzimaju CYSTAGON.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

CYSTAGON malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. CYSTAGON može dovesti do omamljenosti. Pri započinjanju terapije, bolesnici se ne smiju upuštati u potencijalno opasne aktivnosti sve dok se ne vidi učinak ovog lijeka na svakog pojedinca.

4.8 Nuspojave

Očekuje se da oko 35 % bolesnika razvije nuspojave. One uglavnom uključuju probavni i središnji živčani sustav. Kada se ove nuspojave pojave na početku terapije cisteaminom, privremena obustava i postupno ponovno uvođenje terapije može pomoći u poboljšanju tolerancije.

Zabilježene nuspojave navedene su dolje, prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana prema sljedećim kategorijama: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10) te manje često (≥ 1/1000 i < 1/100). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Pretrage	*Često*: poremećaj testova jetrene funkcije
Poremećaji krvi i limfnog sustava	*Manje često*: leukopenija
Poremećaji živčanog sustava	*Često*: glavobolja, encefalopatija *Manje često*: somnolencija, konvulzije
Poremećaji probavnog sustava	*Vrlo često*: povraćanje, mučnina, proljev *Često*: bol u abdomenu, zadah, dispepsija, gastroenteritis *Manje često*: gastrointestinalni ulkus
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	*Manje često*: nefrotski sindrom
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	*Često*: abnormalan miris kože, osip *Manje često*: promjene boje kose, strije na koži, fragilnost kože (moluskoidan pseudotumor na laktovima)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	*Manje često*: hiperekstenzija zglobova, bol u nogama, genu valgum, osteopenija, kompresijski prijelom, skolioza.
Poremećaji metabolizma i prehrane	*Vrlo često*: anoreksija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	*Vrlo često*: letargija, pireksija *Često*: astenija
Poremećaji imunološkog sustava	*Manje često*: anafilaktička reakcija
Psihijatrijski poremećaji	*Manje često*: nervoza, halucinacija

Zabilježeni su slučajevi nefrotskog sindoma unutar 6 mjeseci od započinjanja terapije s progresivnim oporavkom nakon prekida liječenja. U nekim slučajevima, histologija je pokazala membranozni glomerulonefritis alogeničnog bubrežnog presatka te hipersenzitivni intersticijski nefritis.

Zabilježeni su slučajevi sindroma nalik na Ehlers-Danlos i vaskularni poremećaji na laktovima kod djece koja su bila liječena visokim dozama različitih preparata cisteamina (cisteaminkloridom ili cistaminom ili cisteaminhidrogentartaratom) iznad maksimalne doze koja iznosi 1,95 g/m^2/dan.
U nekim slučajevima, ove kožne promjene povezivale su s vaskularnom proliferacijom, strijama na koži i lezijama kostiju koje su prvo zabilježene tijekom rendgenskog pregleda. Od poremećaja kostiju zabilježeni su genu valgum, bol u nogama i hiperekstenzivni zglobovi, osteopenija, kompresijski prijelomi i skolioza.
U slučajevima u kojim je proveden histopatološki pregled kože, rezultati su upućivali na angioendoteliomatozu.
Jedan je bolesnik posljedično umro od akutne cerebralne ishemije s izraženom vaskulopatijom.
U nekih bolesnika, kožne promjene na laktovima su se povukle nakon smanjenja doze CYSTAGONA.
Pretpostavlja se da je mehanizam djelovanja cisteamina ometanje križnog povezivanja kolagenskih vlakana (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Predoziranje cisteaminom može uzrokovati progresivnu letargiju.

Ukoliko dođe do predoziranja, treba dati suportivnu terapiju dišnog i kardiovaskularnog sustava. Nije poznat specifičan antidot. Nije poznato da li se cisteamin odstranjuje hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za probavni sustav i metabolizam, ATK oznaka: A16AA04.

Normalni pojedinci imaju razinu cistina u leukocitima < 0,2, a heterozigotni ispitanici na cistinozu imaju razinu manju od 1 nmol hemicistina/mg proteina. Pojedinci s nefropatskom cistinozom imaju povećane razine cistina u leukocitima preko 2 nmol hemicistina/mg proteina.

Cisteamin reagira s cistinom stvarajući miješani disulfid cisteamina i cisteina te cistein. Miješani disulfid se zatim prenosi iz lizosoma putem neoštećenog transportnog sustava za lizin. Pad razine cistina u leukocitima korelira s koncentracijom cisteamina u plazmi kroz šest sati nakon primjene CYSTAGONA.

Razina cistina u leukocitima postiže svoj minimum (srednja vrijednost (± sd): 1,8 ± 0,8 sati) nešto kasnije od postizanja vršne koncentracije cisteamina u plazmi (srednja vrijednost (± sd): 1,4 ± 0,4 sati) te se vraća na bazalnu razinu kako se koncentracija cisteamina u plazmi smanji 6 sati nakon uzete doze.

U jednom kliničkom ispitivanju, bazalna razina cistina u leukocitima iznosila je 3,73 (raspon 0,13 – 19,8) nmol hemicistina/mg proteina te je održavana blizu 1 nmol hemicistina/mg proteina uz raspon doza cisteamina od 1,3 do 1,95 g/m^2/dan.

U ranijoj studiji 94 djece s nefropatskom cistinozom liječeno je rastućim dozama cisteamina da bi se održala razina cistina u leukocitima ispod 2 nmol hemicistina/mg proteina 5 do 6 sati nakon uzimanja doze te je ishod kod njih uspoređen s povijesnom kontrolnom skupinom od 17-tero djece koja su primala placebo. Osnovne mjere djelotvornosti bile su kreatinin u serumu te izračunat klirens kreatinina i rast (visina). Srednja vrijednost razine cistina u leukocitima postignuta tijekom liječenja bila je 1,7 ± 0,2 nmol hemicistina/mg proteina. Među bolesnicima koji su primali cisteamin, glomerularna funkcija je održana tijekom vremena. Suprotno toga, bolesnici koji su primali placebo doživjeli su postupni porast kreatinina u serumu. Liječeni bolesnici održali su rast usporediv s neliječenim bolesnicima. Međutim, brzina rasta nije se dovoljno ubrzala da bi dozvolila bolesnicima da sustignu normalne vrijednosti za svoju dob. Liječenje nije utjecalo na renalnu tubularnu funkciju. Druga dva ispitivanja pokazala su slične rezultate.

U svim ispitivanjima, odgovor bolesnika bio je bolji kada se liječenje započelo u ranoj dobi uz dobru funkciju bubrega.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon pojedinačne oralne doze cisteaminhidrogentartarata koja je ekvivalentna 1,05 g slobodne baze cisteamina kod zdravih dobrovoljaca, srednje vrijednosti (± sd) za vrijeme potrebno za postizanje vršne koncentracije te za postizanje vršne koncentracije u plazmi iznose 1,4 (± 0,5) sati odnosno 4,0 (± 1,0) µg/ml. Kod bolesnika u stadiju dinamičke ravnoteže, ove su vrijednosti 1,4 (± 0,4) sati odnosno 2,6 (± 0,9) µg/ml, nakon doze u rasponu od 225 do 550 mg.
Cisteaminhidrogentartarat (CYSTAGON) bioekvivalentan je cisteaminkloridu i fosfocisteaminu.

Vezanje cisteamina za proteine plazme *in vitro*, a većinom se veže za albumin, unutar terapijskog raspona neovisno je o koncentraciji lijeka u plazmi, sa srednjom vrijednosti (± sd) od 54,1 % (± 1,5). Vezanje za proteine plazme kod bolesnika u stanju dinamičke ravnoteže je slično: 53,1 % (± 3,6) odnosno 51,1 % (± 4,5) nakon 1,5 odnosno 6 sati od primjene doze.

U farmakokinetičkom ispitivanju provedenom na 24 zdrava dobrovoljca kroz 24 sata, procijenjena srednja vrijednost (± sd) poluvremena eliminacije bila je 4,8 (± 1,8) sati.

Pokazalo se da je eliminacija nepromijenjenog cisteamina urinom u rasponu od 0,3 % i 1,7% ukupne dnevne doze kod četiri bolesnika; većina cisteamina se izlučuje u obliku sulfata.

Vrlo ograničeni podaci upućuju na to da farmakokinetički parametri cisteamina nisu značajno promijenjeni kod bolesnika s blagim do umjerenim zatajenjem bubrega. Nisu dostupni podaci za bolesnike s teškom insuficijencijom bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Provedena su ispitivanja genotoksičnosti: iako je u objavljenim ispitivanjima s cisteaminom zabilježeno izazivanje kromosomskih aberacija u kulturama eukariotskih staničnih linija, specifična ispitivanja s cisteaminhidrogentartaratom nisu pokazala mutagene učinke u Amesovom testu ili bilo kakav klastogeni učinak u mikronukleus testu na mišu.

Reproduktivna ispitivanja pokazala su embriofetotoksične učinke (resorpcije te gubitke nakon implantacije) kod štakora pri razini doza od 100 mg/kg/dan te kod kunića koji su primali cisteamin od 50 mg/kg/dan. Teratogeni učinci su opisani kod štakora kada je cisteamin primijenjen tijekom razdoblja organogeneze u dozi od 100 mg/kg/dan.
Ovo je ekvivalentno dozi od 0,6 g/m^2/dan kod štakora, što je manje od polovice preporučene kliničke doze održavanja za cisteamin, tj. 1,30 g/ m^2/dan. Kod štakora je zabilježeno smanjenje fertiliteta pri 375 mg/kg/dan, dozi pri kojoj je bio usporen prirast tjelesne težine. Pri ovoj dozi, također su bili smanjeni prirast tjelesne težine te preživljenje potomaka tijekom dojenja. Visoke doze cisteamina oštećuju sposobnost ženki u laktaciji da hrane svoje mladunce. Pojedinačne doze lijeka inhibiraju

izlučivanje prolaktina kod životinja. Primjena cisteamina kod mladunčadi štakora dovela je do katarakti.
Visoke doze cisteamina, primijenjene bilo oralnim bilo parenteralnim putem, uzrokovale su ulkuse dvanaesnika kod štakora i miševa, ali ne kod majmuna. Eksperimentalna primjena lijeka kod nekoliko životinjskih vrsta vrsta dovela je do deplecije somatostatina. Posljedice ovoga, za kliničku upotrebu lijeka nisu poznate.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s CYSTAGONOM.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:
celuloza, mikrokristalična,
škrob, prethodno geliran,
magnezijev stearat / natrijev laurilsulfat,
silicijev dioksid, koloidni,
karmelozanatrij, umrežena

Ovojnica kapsule:
želatina,
titanijev dioksid,
crna tinta na tvrdim kapsulama koja sadrži E172

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE bočice sa 100 i 500 tvrdih kapsula. Sredstvo za sušenje koje sadrži crni aktivni ugljen i granule silikagela umetnuto je u bočicu.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nije primjenjivo.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francuska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/039/003 (100 tvrdih kapsula u bočici), EU/1/97/039/004 (500 tvrdih kapsula u bočici).

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. lipnja 1997.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. lipnja 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Recordati Rare Diseases,
Tour Hekla
52, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francuska

ili

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA CYSTAGON 50 mg x 100 tvrdih kapsula
VANJSKA KARTONSKA KUTIJA CYSTAGON 50 mg x 500 tvrdih kapsula

1. NAZIV LIJEKA

CYSTAGON 50 mg tvrde kapsule
cisteamin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg cisteamina (u obliku merkaptaminhidrogentartarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 tvrdih kapsula (sa sredstvom za sušenje u bočici)
500 tvrdih kapsula (sa sredstvom za sušenje u bočici)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u bočici.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {mjesec/godina}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/039/001 – 100 tvrdih kapsula
EU/1/97/039/002 – 500 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Serija {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Cystagon 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA CYSTAGON 150 mg x 100 tvrdih kapsula
VANJSKA KARTONSKA KUTIJA CYSTAGON 150 mg x 500 tvrdih kapsula

1. NAZIV LIJEKA

CYSTAGON 150 mg tvrde kapsule
cisteamin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg cisteamina (u obliku merkaptaminhidrogentartarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 tvrdih kapsula (sa sredstvom za sušenje u bočici)
500 tvrdih kapsula (sa sredstvom za sušenje u bočici)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u bočici.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {mjesec/godina}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/039/003 – 100 tvrdih kapsula
EU/1/97/039/004 – 500 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Serija {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Cystagon 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI CYSTAGON 50 mg x 100 tvrdih kapsula
NALJEPNICA NA BOČICI CYSTAGON 50 mg x 500 tvrdih kapsula

1. NAZIV LIJEKA

CYSTAGON 50 mg tvrde kapsule
cisteamin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg cisteamina (u obliku merkaptaminhidrogentartarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 tvrdih kapsula (sa sredstvom za sušenje u bočici)
500 tvrdih kapsula (sa sredstvom za sušenje u bočici)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO)

Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u bočici.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {mjesec/godina}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/039/001 – 100 tvrdih kapsula
EU/1/97/039/002 – 500 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Serija {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI CYSTAGON 150 mg x 100 tvrdih kapsula
NALJEPNICA NA BOČICI CYSTAGON 150 mg x 500 tvrdih kapsula

1. NAZIV LIJEKA

CYSTAGON 150 mg tvrde kapsule
cisteamin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg cisteamina (u obliku merkaptaminhidrogentartarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 tvrdih kapsula (sa sredstvom za sušenje u bočici)
500 tvrdih kapsula (sa sredstvom za sušenje u bočici)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u bočici.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {mjesec/godina}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/039/003 – 100 tvrdih kapsula
EU/1/97/039/004 – 500 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Serija {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

CYSTAGON 50 mg tvrde kapsule
CYSTAGON 150 mg tvrde kapsule
cisteaminhidrogentartarat (merkaptaminhidrogentartarat)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je CYSTAGON i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati CYSTAGON
3. Kako primjenjivati CYSTAGON
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati CYSTAGON
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je CYSTAGON i za što se koristi

Cistinoza je metabolička bolest zvana 'nefropatska cistinoza' koju karakterizira abnormalno nakupljanje aminokiseline cistina u raznim tjelesnim organima poput bubrega, oka, mišića, gušterače i mozga. Nagomilani cistin dovodi do oštećenja bubrega i izlučivanja prekomjernih količina glukoze, proteina i elektrolita. Različiti su organi zahvaćeni u različitoj dobi.

CYSTAGON se propisuje za liječenje ovog rijetkog nasljednog poremećaja. CYSTAGON je lijek koji reagira s cistinom da bi smanjio njegovu razinu unutar stanica.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati CYSTAGON

Nemojte primjenjivati CYSTAGON
- ako ste Vi ili Vaše dijete alergični na cisteaminhidrogentartarat ili penicilamin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste trudni, ovo je osobito važno tijekom prvog tromjesečja
- ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza
- Kada je mjerenjem cistina u leukocitima kod Vas ili Vašeg djeteta potvrđen poremećaj, liječenje Cystagonom mora se započeti što je ranije moguće.
- Kod djece liječene visokim dozama različitih preparata cisteamina zabilježeno je nekoliko slučajeva kožnih lezija na laktovima nalik na male tvrde kvrge. Ove su lezije bile povezane sa strijama na koži i lezijama kostiju poput prijeloma i deformiteta kostiju te s povećanom elastičnosti zglobova.
  Vaš liječnik može zahtijevati redoviti fizikalni i rendgenski pregled kože i kostiju radi kontrole učinaka ovog lijeka. Preporuča se samopregled Vaše kože ili kože Vašeg djeteta. Ukoliko se pojave bilo kakve abnormalnosti kože ili kostiju, molimo Vas da odmah obavijestite svojeg liječnika.
- Vaš liječnik može zahtijevati redovitu kontrolu krvne slike.

- Nije se pokazalo da CYSTAGON sprečava nakupljanje kristala cistina u oku. Kada se očna otopina koristi za ovu svrhu, njeno korištenje treba nastaviti.
- Za razliku od fosfocisteamina, druge djelatne tvari bliske cisteaminhidrogentartaratu, CYSTAGON ne sadrži fosfat. Možda već primate nadomjestke fosfata te će njihovu dozu možda trebati promijeniti kada se CYSTAGON zamijeni fosfocisteaminom.
- Da bi se izbjegao rizik slučajnog udisanja u pluća, kapsule se ne smiju davati djeci mlađoj od približno 6 godina.
- Nemojte progutati spremnik sa sredstvom za sušenje koji se nalazi u bočici.

Drugi lijekovi i CYSTAGON
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

CYSTAGON s hranom i pićem
Za djecu mlađu od šest godina, tvrde kapsule mogu se otvoriti i njihov sadržaj posuti po hrani (npr. mlijeku, krumpirima ili namirnicama na bazi škroba) ili pomiješati u formulu. Nemojte stavljati u kisela pića, npr. sok od naranče. Posavjetujte se sa svojim liječnikom radi detaljnih uputa.

Trudnoća
Ne smijete koristiti CYSTAGON ako ste trudni. Molimo Vas da se posavjetujete sa svojim liječnikom ukoliko planirate trudnoću.

Dojenje
CYSTAGON se ne smije koristiti tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima
CYSTAGON može dovesti do omamljenosti. Prilikom započinjanja terapije, Vi i Vaše dijete ne biste se trebali upuštati u potencijalno opasne aktivnosti sve dok nisu dobro poznati učinci lijeka.

3. Kako primjenjivati CYSTAGON

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili liječnik Vašeg djeteta. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.
Doza lijeka CYSTAGON propisana Vama ili Vašem djetetu ovisit će o dobi i tjelesnoj težini Vas ili Vašeg djeteta.
Za djecu do 12 godina, doza će se temeljiti na veličini tijela (površini) te će uobičajena doza biti 1,30 g/m^2 tjelesne površine na dan.
Kod bolesnika starijih od 12 godina te s više od 50 kg tjelesne težine, uobičajena doza je 2g/dan.
U nijednom slučaju doza ne smije prelaziti 1,95 g/m^2/dan.
CYSTAGON treba uzimati ili davati samo na usta i točno kako Vam je liječnik ili liječnik Vašeg djeteta odredio. Da bi CYSTAGON pravilno djelovao, morate slijediti sljedeće upute:
- Točno slijedite upute liječnika. Nemojte povećavati ili smanjivati količinu lijeka bez odobrenja liječnika.
- Tvrde kapsule ne smiju se davati djeci mlađoj od šest godina jer ih ona možda neće biti sposobna progutati te se mogu ugušiti. Za djecu mlađu od šest godina starosti, tvrda se kapsula može otvoriti i sadržaj posuti po hrani (npr. mlijeku, krumpirima ili namirnicama na bazi škroba) ili pomiješati u formulu. Nemojte stavljati u kisela pića, npr. sok od naranče. Posavjetujte se sa svojim liječnikom radi detaljnih uputa.
- Liječenje Vas ili Vašeg djeteta može uključivati, uz CYSTAGON, jedan ili više nadomjestaka koji zamjenjuju važne elektrolite izgubljene bubrezima. Važno je da uzimate ili dajete ove nadomjestke točno prema uputama. Ukoliko propustite nekoliko doza ovih nadomjestaka ili dođe do slabosti i umora, nazovite svog liječnika radi uputa.
- Neophodne su redovite krvne pretrage radi mjerenja cistina unutar leukocita da bi pomogle odrediti ispravnu dozu Cystagona. Vaš liječnik ili liječnik Vašeg djeteta organizirat će ove pretrage. Redovite pretrage krvi i mokraće radi mjerenja razine elektrolita važnih za tijelo

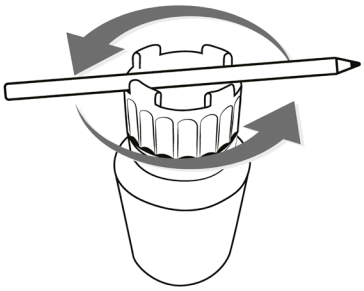
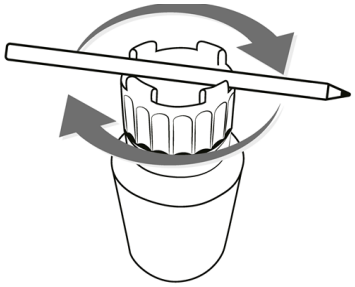
također su nužne da bi pomogle Vašem liječniku ili liječniku Vašeg djeteta da prilagodi doze ovih nadomjestaka.

CYSTAGON treba uzimati 4 puta dnevno, svakih 6 sati, po mogućnosti neposredno nakon ili uz obroke. Važno je uzimati doze u razmacima od približno svakih 6 sati.

Liječenje lijekom CYSTAGON treba nastaviti do daljnjeg, kao što Vam je savjetovao liječnik.

Slijedite upute u nastavku kako biste lako otvorili i zatvorili bočicu lijeka CYSTAGON:

Upute za otvaranje i zatvaranje spremnika

OTVARANJE	**ZATVARANJE**
	
Za otvaranje Postavite kemijsku olovku ili neki sličan predmet između uzdignutih dijelova poklopca i zakrenite u prikazanom smjeru (u smjeru suprotnom od smjera kazaljke na satu).	**Za zatvaranje** Postavite kemijsku olovku ili neki sličan predmet između uzdignutih dijelova poklopca i zakrenite u prikazanom smjeru (u smjeru kazaljke na satu).

Ako primijenite više lijeka CYSTAGON nego što ste trebali
Trebate odmah obavijestiti svog liječnika ili liječnika Vašeg djeteta ili odjel za hitnu službu u bolnici. Ako je uzeto više lijeka nego što je propisano, doći će do omamljenosti.

Ako ste zaboravili primijeniti CYSTAGON
Ako ste propustili dozu lijeka, trebate je uzeti što je prije moguće. Međutim ukoliko je približno dva sata do sljedeće doze, preskočite propuštenu dozu te se vratite svom uobičajenom režimu doziranja. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

CYSTAGON može kod nekih ljudi dovesti do omamljenosti ili slabije pažnje nego što je za njih normalno. Provjerite kako Vi ili Vaše dijete reagirate na ovaj lijek prije nego što učinite bilo što, što bi moglo biti opasno ako Vam je smanjena pozornost.

Sljedeće nuspojave zabilježene su kako slijedi: vrlo često (pojavljuju se u najmanje 1 na 10 bolesnika), često (pojavljuju se u najmanje 1 na 100 bolesnika), manje često (pojavljuju se u najmanje 1 na 1000 bolesnika), rijetko (pojavljuju se u najmanje 1 na 10 000 bolesnika), vrlo rijetko (pojavljuju se u najmanje 1 na 100 000 bolesnika).

- Vrlo često: povraćanje, mučnina, proljev, gubitak apetita, vrućica i osjećaj pospanosti

- Često: bol ili nelagoda u trbuhu, neugodan zadah i miris tijela, kožne promjene, gastroenteritis, umor, glavobolja, encefalopatija (poremećaj mozga) i abnormalnosti testova jetrene funkcije.

- Manje često: strije na koži, lezije kože (male tvrde kvržice na laktovima), labavost zglobova, bol u nogama, prijelom kosti, skolioza (iskrivljenje kralježnice), deformacija i lomljivost kostiju, promjena boje kose, teška alergijska reakcija, pospanost, napadaji, nervoza, halucinacije, smanjen broj bijelih krvnih stanica, čir na želucu ili crijevima koji se očituje krvarenjem u probavnom sustavu te učinak na bubreg koji se očituje oticanjem udova i porastom tjelesne težine**.**

Kako su neke od ovih nuspojava ozbiljne, potražite svog liječnika ili liječnika Vašeg djeteta da Vam objasni znakove upozorenja.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati CYSTAGON

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nemojte čuvati na temperaturi iznad 25 °C te spremnik čuvajte čvrsto zatvoren radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CYSTAGON sadrži
- Djelatna tvar je cisteaminhidrogentartarat (merkaptaminhidrogentartarat). Jedna CYSTAGON tvrda kapsula od 50 mg sadrži 50 mg cisteamina (u obliku merkaptaminhidrogentartarata). Jedna CYSTAGON tvrda kapsula od 150 mg sadrži 150 mg cisteamina (u obliku merkaptaminhidrogentartarata).
- Pomoćne tvari su mikrokristalična celuloza, prethodno geliran škrob, magnezijev stearat / natrijev laurilsulfat, koloidni silicijev dioksid, umrežena karmelozanatrij, ovojnica kapsule: želatina, titanijev dioksid, crna tinta na tvrdim kapsulama (E172).

Kako CYSTAGON izgleda i sadržaj pakiranja
Tvrde kapsule
- Cystagon 50 mg: bijele, neprozirne tvrde kapsule s „CYSTA 50" na tijelu i „RECORDATI RARE DISEASES" na kapici.
Bočice sa 100 ili 500 tvrdih kapsula. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

- Cystagon 150 mg: bijele, neprozirne tvrde kapsule s „CYSTAGON 150" na tijelu i „RECORDATI RARE DISEASES" na kapici.
Bočice sa 100 ili 500 tvrdih kapsula. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Recordati Rare Diseases
Tour Hekla

52, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francuska

Proizvođač
Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francuska

ili

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nederland
Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

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

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

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

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

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

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

Ísland
Recordati AB.
Simi:+46 8 545 80 230
Svíþjóð

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

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

Latvija
Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Zviedrija

Deutschland

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

Portugal
Recordati Rare Diseases SARL
Tel: +351 21 432 95 00

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

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

Slovenská republika
Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francúzsko

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju