**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CYSTAGON 50 mg твърди капсули

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка твърда капсула съдържа 50 mg цистеамин (*cysteamine)* (под формата на меркаптамин битартрат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула

Бели, матови твърди капсули, с надпис CYSTA 50 върху тялото и MYLAN върху капачката.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

CYSTAGON е показан за лечение на доказана нефропатична цистиноза. Цистеамин понижава натрупването на цистин в някои клетки (напр. левкоцити, мускулни и чернодробни клетки) при пациенти с нефропатична цистиноза и, когато лечението е започнато рано, забавя развитието на бъбречна недостатъчност.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с CYSTAGON трябва да се започва под наблюдение на лекар с опит в лечението на цистинозата.

Целта на лечението е да се поддържат нивата на цистин в левкоцитите под 1 nmol хемицистин/mg белтък. Следователно нивата на цистин в левкоцитите трябва да се следят, за да се коригира дозата. Нивата в левкоцитите трябва да се определят 5 до 6 часа след дозата и трябва да се проверяват често при започване на терапията (напр. ежемесечно) и на всеки 3-4 месеца при стабилна доза.

• *За деца на възраст до 12 години* дозирането на CYSTAGON трябва да е въз основа на площта на телесната повърхност (g/m2/ден). Препоръчваната доза е 1,30 g/m2/ден от свободната основа, разделена на четири приема дневно.

• *За пациенти на възраст над 12 години и с тегло над 50 kg* препоръчваната доза CYSTAGON е 2 g/ден, разделена на четири приема дневно.

Началната доза трябва да бъде 1/4 до 1/6 от очакваната поддържаща доза, като се повишава постепенно за 4-6 седмици, за да се предотврати непоносимостта. Дозата трябва да се повишава, ако има достатъчна поносимост и нивото на цистин в левкоцитите остава >1 nmol хемицистин/mg белтък. Максималната доза CYSTAGON, използвана при клиничните проучвания, е 1,95 g/m2/ден.

Не се препоръчва употребата на дози, по-високи от 1,95 g/m2/ден (вж. точка 4.4).

Храносмилателната поносимост на цистеамин се подобрява, когато лекарственият продукт се приема непосредствено след или по време на хранене.

При децата, при които има риск от аспирация, на възраст приблизително 6 години или по-малко, твърдите капсули трябва да се отворят и съдържанието да се разпръсне върху храната. Опитът показва, че храни като мляко, картофи и други съдържащи скорбяла продукти изглежда са подходящи за смесване с праха. Киселите напитки обаче, напр. портокалов сок, по правило трябва да се избягват, тъй като прахът има склонност да не се смесва добре и може да преципитира.

*Пациенти на диализа или след трансплантация:*

Опитът понякога показва, че някои форми на цистеамин са с по-лоша поносимост (т.е. водят до повече нежелани реакции), ако пациентите са на диализа. При тези пациенти се препоръчва внимателно проследяване на левкоцитните нива на цистина.

*Пациенти с чернодробна недостатъчност:*

Обикновено не се налага промяна на дозата; въпреки това трябва да проследяват левкоцитните нива на цистина.

**4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

Употребата на CYSTAGON е противопоказана по време на кърмене. CYSTAGON не трябва да се използва при бременност, особено през първия триместър, освен в случай на категорична необходимост (вж. точка 4.6 и точка 5.3), тъй като той е тератогенен при животни.

CYSTAGON е противопоказан при пациенти, които са развили свръхчувствителност към пенициламин.

**4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Лечението с CYSTAGON трябва да се започне скоро след потвърждаването на диагнозата нефропатична цистиноза, за да се получи максимална полза.

Нефропатичната цистиноза трябва да е била диагностицирана както по клинични признаци, така и по биохимичните изследвания (определяния на левкоцитния цистин).

Случаи на синдром на Ehlers-Danlos и на съдови нарушения на лактите при деца, лекувани с високи дози от различни продукти с цистеамин (цистеамин хлорхидрат или цистамин или цистеамин битартрат), предимно над максималната доза от 1,95 g/m2/ден. Тези кожни лезии са свързани със съдова пролиферация, кожни стрии и костни лезии.

Затова се препоръчва да се проследява редовно кожата и да се мисли за рентгенови прегледи на костите, ако е необходимо. Трябва да се препоръча и самонаблюдение на кожата от пациента или от родителите. Ако се появят подобни кожни или костни нарушения, се препоръчва понижение на дозата CYSTAGON.

Не се препоръчва употребата на дози над 1,95g/m2/ден (вж. точки 4.2 и 4.8).

Препоръчва се редовно да се проследява кръвната картина.

Не е доказано, че пероралният цистеамин превентира отлагането в очите на цистеинови кристали. Затова, когато за тази цел се използва цистеаминов офталмологичен разтвор, употребата му трябва да продължи.

За разлика от фосфоцистеамин CYSTAGON не съдържа фосфат. Повечето пациенти вече ще са получавали фосфатни добавки и може да се наложи дозата им да се промени, ако CYSTAGON замести фосфоцистеамин.

Интактни твърди капсули CYSTAGON не трябва да се дават на деца на възраст под приблизително 6 години поради риска от аспирация (вж. точка 4.2).

**4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Няма проучвания за взаимодействията.

. CYSTAGON може да се прилага със заместителната терапия от електролити и минерали, необходима за лечение на синдрома на Fanconi, както и с витамин D и тироидни хормони. При някои пациенти са използвани едновременно индометацин и CYSTAGON. В случаи на пациенти с бъбречни присадки, заедно с цистеамин са използвани лечения срещу отхвърлянето.

**4.6 Бременност и кърмене**

Няма достатъчно данни за употребата на цистеамин битартрат при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност, включително тератогенеза (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Ефектът на нелекуваната цистиноза върху бременността също не е известен.

Ето защо CYSTAGON не трябва да се използва при бременност, особено през първия триместър, освен в случай на категорична необходимост.

Ако се диагностицира или планира бременност, лечението трябва да се преосмисли внимателно и пациентът трябва да бъде осведомен за възможния тератогенен риск на цистеамин.

Екскрецията на CYSTAGON в човешката кърма не е известна. Въпреки това поради резултатите от проучванията при животни с кърмещи женски и новородени (вж. точка 5.3), кърменето е противопоказано при жени, приемащи CYSTAGON.

**4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

CYSTAGON повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. CYSTAGON може да причини сънливост. При започване на лечението пациентите не трябва да участват в потенциално опасни дейности, докато не станат известни ефектите на лекарствения продукт върху всеки индивид.

* 1. **Нежелани лекарствени реакции**

Може да се очаква приблизително 35% от пациентите да получат нежелани реакции. Те включват главно стомашно-чревната и централната нервна система. Когато тези ефекти се появят при започване на лечението с цистеамин, временното спиране и постепенното повторно започване на лечението може да са ефективни за подобряване на поносимостта.

Съобщените нежелани реакции са изброени по-долу по системи от органи и по честота. Честотите са дефинирани като: много чести (≥ 10), чести (≥1/100 до <1/10) и нечести (≥1/1,000 до <1/100).

При всяко групиране в зависимост от честотата , нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

|  |  |
| --- | --- |
| Изследвания | *Чести*: Патологични чернодробни функционални тестове |
| Нарушения на кръвоносната и лимфна системи | *Нечести*: Левкопения |
| Нарушения на нервната система | *Чести*: Главоболие, енцефалопатия  *Нечести*: Сънливост, гърчове |
| Стомашно-чревни нарушения | *Много чести*: Повръщане, гадене, диария  *Чести*: Коремни болки, неприятен дъх, диспепсия, гастроентерит  *Нечести*: Стомашно-чревна язва |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | *Нечести*: Нефрозен синдром |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | *Чести*: Лоша миризма от кожата, обрив  *Нечести*: Промени в цвета на косата, кожни стрии, крехка кожа (молускоиден псевдотумор на лактите) |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | *Нечести*: Ставна хиперекстензия, болки в краката, genu valgum, остеопения, компресионна фрактура, сколиоза |
| Нарушения на метаболизма и храненето | *Много чести*: Анорексия |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | *Много чести*: Летаргия, пирексия  *Чести*: Астения |
| Нарушения на имунната система | *Нечести*: Анафилактична реакция |

Съобщава се за случаи на нефрозен синдром до 6 месеца след започване на лечението с прогресивно възстановяване след спиране на лечението. В някои случаи хистологичното изследване показва мембранозен гломерулонефрит на бъбречната алоприсадка и хиперсензитивен нтерстициален нефрит.

Съобщават се случаи на синдром на Ehlers-Danlos и съдова пролиферация на лактите при деца, хронично лекувани с високи дози от различни продукти с цистеамин (цистеамин хлорхидрат или цистамин или цистеамин битартрат), предимно над максималната доза от 1,95 g/m2/ден.

В някои случаи кожните лезии са свързани със съдова пролиферация, кожни стрии и костни лезии, наблюдавани първоначално при рентгенологично изследване. Съобщаваните костни нарушенияса genu valgum, болки в краката и стави с хиперекстензия, остеопения, компресионна фрактура и сколиоза.

В случаите, при които е извършен хистопатологичен преглед на кожата, резултатите предполагат ангиоендотелиоматоза.

Един пациент е починал след това от остра церебрална исхемия с изразена васкулопатия.

При някои пациенти кожните лезии върху лактите регресират след понижение на дозата на CYSTAGON.

Приема се, че механизмът на действие на цистеамин е чрез повлияване на страничното свързване на колагеновите нишки (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Предозиране**

Свръхдоза цистеамин може да причини прогресивна летаргия.

В случай на предозиране трябва да се осигури адекватна поддръжка на дихателната и сърдечно-съдовата системи. Не е известен конкретен антидот. Не е известно дали цистеамин се отстранява чрез хемодиализа.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

**5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Продукт за храносмилателния тракт и метаболизма, ATC код: A16AA04.

Нормалните индивиди и хетерозиготите за цистиноза имат левкоцитни нива на цистин съответно от < 0,2 и обикновено под 1 nmol хемицистин/mg белтък. Индивидите с нефропатична цистиноза имат повишение на левкоцитните нива на цистин над 2 nmol хемицистин/mg белтък.

Цистеамин реагира с цистин, като образува смесен дисулфид от цистеамин и цистеин, и цистеин. Смесеният дисулфид след това се отделя от лизозомите чрез транспортна система за интактен лизин. Понижението в левкоцитните нива на цистин корелира с плазмената концентрация на цистеамин за шест часа след приложението на CYSTAGON.

Левкоцитното ниво на цистин достига своя минимум (средна (± со) стойност: 1,8 ± 0,8 часа) малко по-късно от пиковата плазмена концентрация на цистеамин (средна (± со) стойност: 1,4 ± 0,4 часа) и се връща до изходното си ниво, като плазмената концентрация на цистеамин се понижава на 6. час след дозата.

При едно клинично проучване изходните левкоцитни нива на цистин са 3,73 (обхват 0,13 до 19,8) nmol хемицитин/mg белтък и се поддържат близо до 1 nmol хемицистин/mg белтък с обхват на дозата цистеамин от 1,3 до 1,95 g/m2/ден.

При едно по-ранно проучване са лекувани 94 деца с нефропатична цистиноза с повишаващи се дози цистеамин, за да се постигнат левкоцитни нива на цистин под 2 nmol хемицистин/mg белтък 5 до 6 часа след дозата, и техните клинични резултати са сравнени с историческа контролна група от 17 деца, лекувани с плацебо. Главните мерки за ефикасност са серумният креатинин и изчисленият креатининов клирънс и растежът (ръст). Средното левкоцитно ниво на цистин, постигнато по време на лечението, е 1,7 + 0,2 nmol хемицистин/mg белтък. Гломерулната функция е поддържана с времето сред пациентите на цистеамин. Обратно, пациентите, лекувани с плацебо, получават постепенно повишение на серумния креатинин. Пациентите на лечение поддържат растежа в сравнение с нелекуваните пациенти. Скоростта на растежа обаче не се повишава достатъчно, за да позволи на пациентите да достигнат нормалата за възрастта си. Бъбречната тубулна функция не се повлиява от лечението. Две други проучвания показват сходни резултати.

При всички проучвания отговорът на пациентите е по-добър, ако лечението е започнато в по-ранна възраст с добра бъбречна функция.

**5.2 Фармакокинетични свойства**

След еднократна перорална доза от цистеамин битартрат, еквивалентна на 1,05 g от цистеамин под формата на свободна база при здрави доброволци, средните (±со) стойности на времето до пика и пиковата плазмена концентрация са съответно 1,4 (± 0,5) часа и 4,0 (± 1,0) µg/ml. При пациентите в равновесно състояние тези стойности са съответно 1,4 (± 0,4) часа и 2,6 (± 0,9) µg/ml след доза в границите на 225 до 550 mg.

Цистеамин битартрат (CYSTAGON) е биоеквивалентен на цистеамин хидрохлорид и фосфоцистеамин.

Свързването на цистеамин с плазмените белтъци *in vitro*, което е главно с албумин, е независимо от плазмената концентрация на лекарството за терапевтичния обхват със средна (± со) стойност от 54,1 % (± 1,5). Свързването с плазмените белтъци при пациенти в равновесно състояние е сходно: 53,1 % (± 3,6) и 51,1 % (± 4,5) съответно 1,5 и 6 часа след дозата.

При едно фармакокинетично проучване, извършено при 24 здрави доброволци за 24 часа, средно изчисления (± со) терминален полуживот на елиминиране е 4,8 (± 1,8) часа.

Доказано е, че елиминирането на непроменения цистеамин в урината е между 0,3% и 1,7% от общата дневна доза при четирима пациенти. По-голямото количество цистеамин се екскретира като сулфат.

Много ограничените данни предполагат, че фармакокинетичните параметри на цистеамин може да не се променят значимо при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност. Липсва информация за пациентите с тежка бъбречна недостатъчност.

**5.3 Предклинични данни за безопасност**

Извършвани са проучвания за генотоксичност: въпреки че в публикуваните проучвания, използващи цистеамин, се съобщава индуциране на хромозомни аберации в култури от еукариотни клетъчни линии, специалните проучвания с цистеамин битартрат не показват никакви мутагенни ефекти при теста на Ames или кластогенен ефект при мишия микронуклеарен тест.

Проучванията върху репродукцията показват ембриофетотоксични ефекти (резорбции и загуба на фетуси след имплантацията) при плъхове при дозово ниво от 100 mg/kg/ден и при зайци, получаващи цистеамин 50 mg/kg/ден. Описани са тератогенни ефекти при плъхове, когато цистеамин се прилага през периода на органогенезата в доза от 100 mg/kg/ден.

Това се равнява на 0,6 g/m2/ден на плъх, което е по-малко от половината от препоръчваната клинична поддържаща доза цистеамин, т.е. 1,30 g/ m2/ден. Наблюдава се понижен фертилитет при плъхове при 375 mg/kg/ден, доза, при която се забавя наддаването на тегло. При тази доза наддаването на тегло и преживяемостта на поколението по време на кърменето също са понижени. Високите дози цистеамин увреждат способността на лактиращите женски да хранят своите малки. Единичните дози от лекарството инхибират секрецията на пролактин при животни. Приложението на цистеамин при новородени плъхове предизвиква катаракти.

Високите дози от цистеамин, прилагани било то перорално или парентерално, водят до дуоденални язви при плъхове и мишки, но не и при маймуни. Експерименталното приложение на лекарството предизвиква изчерпване на соматостатина при няколко животински вида. Последствието от това за клиничната употреба на лекарството не е известна.

Не са провеждани никакви проучвания за канцерогенност с CYSTAGON.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

**6.1 Списък на помощните вещества**

Капсулно съдържимо:

микрокристална целулоза,

предварително желатинирана скорбяла,

магнезиев стеарат/натриев лаурил сулфат,

колоиден силициев диоксид,

натриева кроскармелоза

Състав на капсулната обвивка:

желатин,

титанов диоксид,

черно мастило върху твърдите капсули, съдържащо E172

**6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

**6.3 Срок на годност**

2 години.

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага.

* 1. **Данни за опаковката**

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с 100 и 500  твърди капсули. В бутилката е включена абсорбираща влагата единица, съдържаща черен активен въглен и гранули от гелообразен силициев диоксид.

Не всички видовe опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неприложимо.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Франция

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/97/039/001 (100 твърди капсули в бутилка), EU/1/97/039/002 (500 твърди капсули в бутилка).

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първото разрешаване: 23. Юни 1997 г.

Дата на последното подновяване: 23. Юни 2007 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>/**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CYSTAGON 150 mg твърди капсули

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg цистеамин (под формата на меркаптамин битартрат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула

Бели, матови твърди капсули, с надпис CYSTAGON 150 върху тялото и MYLAN. върху капачката

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

CYSTAGON е показан за лечение на доказана нефропатична цистиноза. Цистеамин понижава натрупването на цистин в някои клетки (напр. левкоцити, мускулни и чернодробни клетки) при пациенти с нефропатична цистиноза и, когато лечението е започнато рано, забавя развитието на бъбречна недостатъчност.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с CYSTAGON трябва да се започва под наблюдение на лекар с опит в лечението на цистинозата.

Целта на лечението е да се поддържат нивата на цистин в левкоцитите под 1 nmol хемицистин/mg белтък. Следователно нивата на цистин в левкоцитите трябва да се следят, за да се коригира дозата. Нивата в левкоцитите трябва да се определят 5 до 6 часа след дозата и трябва да се проверяват често при започване на терапията (напр. ежемесечно) и на всеки 3-4 месеца при стабилна доза.

• *За деца на възраст до 12 години* дозирането на CYSTAGON трябва да е въз основа на площта на телесната повърхност (g/m2/ден). Препоръчваната доза е 1,30 g/m2/ден от свободната основа, разделена на четири приема дневно.

• *За пациенти на възраст над 12 години и с тегло над 50 kg* препоръчваната доза CYSTAGON е 2 g/ден, разделена на четири приема дневно.

Началната доза трябва да бъде 1/4 до 1/6 от очакваната поддържаща доза, като се повишава постепенно за 4-6 седмици, за да се предотврати непоносимостта. Дозата трябва да се повишава, ако има достатъчна поносимост и нивото на цистин в левкоцитите остава >1 nmol хемицистин/mg белтък. Максималната доза CYSTAGON, използвана при клиничните проучвания, е 1,95 g/m2/ден.

Не се препоръчва употребата на дози, по-високи от 1,95 g/m2/ден (вж. точка 4.4).

Храносмилателната поносимост на цистеамин се подобрява, когато лекарственият продукт се приема непосредствено след или по време на хранене.

При децата, при които има риск от аспирация, на възраст приблизително 6 години или по-малко, твърдите капсули трябва да се отворят и съдържанието да се разпръсне върху храната. Опитът показва, че храни като мляко, картофи и други съдържащи скорбяла продукти изглежда са подходящи за смесване с праха. Киселите напитки обаче, напр. портокалов сок, по правило трябва да се избягват, тъй като прахът има склонност да не се смесва добре и може да преципитира.

*Пациенти на диализа или след трансплантация:*

Опитът понякога показва, че някои форми на цистеамин са с по-лоша поносимост(т.е. водят до повече нежелани реакции), ако пациентите са на диализа. При тези пациенти се препоръчва внимателно проследяване на левкоцитните нива на цистина.

*Пациенти с чернодробна недостатъчност:*

Обикновено не се налага промяна на дозата; въпреки това трябва да проследяват левкоцитните нива на цистина.

**4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества

Употребата на CYSTAGON е противопоказана по време на кърмене. CYSTAGON не трябва да се използва при бременност, особено през първия триместър, освен в случай на категорична необходимост (вж. точка 4.6 и точка 5.3), тъй като той е тератогенен при животни.

CYSTAGON е противопоказан при пациенти, които са развили свръхчувствителност към пенициламин.

**4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

Лечението с CYSTAGON трябва да се започне скоро след потвърждаването на диагнозата нефропатична цистиноза, за да се получи максимална полза.

Нефропатичната цистиноза трябва да е била диагностицирана както по клинични признаци, така и по биохимичните изследвания (определяния на левкоцитния цистин).

Случаи на синдром на Ehlers-Danlos и на съдови нарушения на лактите при деца, лекувани с високи дози от различни продукти с цистеамин (цистеамин хлорхидрат или цистамин или цистеамин битартрат), предимно над максималната доза от 1,95 g/m2/ден. Тези кожни лезии са свързани със съдова пролиферация, кожни стрии и костни лезии.

Затова се препоръчва да се проследява редовно кожата и да се мисли за рентгенови прегледи на костите, ако е необходимо. Трябва да се препоръча и самонаблюдение на кожата от пациента или от родителите. Ако се появят подобни кожни или костни нарушения, се препоръчва понижение на дозата CYSTAGON.

Не се препоръчва употребата на дози над 1,95g/m2/ден (вж. точки 4.2 и 4.8).

Препоръчва се редовно да се проследява кръвната картина.

Не е доказано, че пероралният цистеамин превентира отлагането в очите на цистеинови кристали. Затова, когато за тази цел се използва цистеаминов офталмологичен разтвор, употребата му трябва да продължи.

За разлика от фосфоцистеамин CYSTAGON не съдържа фосфат. Повечето пациенти вече ще са получавали фосфатни добавки и може да се наложи дозата им да се промени, ако CYSTAGON замести фосфоцистеамин.

Интактни твърди капсули CYSTAGON не трябва да се дават на деца на възраст под приблизително 6 години поради риска от аспирация (вж. точка 4.2).

**4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Няма проучвания за взаимодействията.

CYSTAGON може да се прилага със заместителната терапия от електролити и минерали, необходима за лечение на синдрома на Fanconi, както и с витамин D и тироидни хормони. При някои пациенти са използвани едновременно индометацин и CYSTAGON. В случаи на пациенти с бъбречни присадки, заедно с цистеамин са използвани лечения срещу отхвърлянето.

**4.6 Бременност и кърмене**

Няма достатъчно данни за употребата на цистеамин битартрат при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност, включително тератогенеза (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Ефектът на нелекуваната цистиноза върху бременността също не е известен.

Ето защо CYSTAGON не трябва да се използва при бременност, особено през първия триместър, освен в случай на категорична необходимост.

Ако се диагностицира или планира бременност, лечението трябва да се преосмисли внимателно и пациентът трябва да бъде осведомен за възможния тератогенен риск на цистеамин.

Екскрецията на CYSTAGON в човешката кърма не е известна. Въпреки това поради резултатите от проучванията при животни с кърмещи женски и новородени (вж. точка 5.3), кърменето е противопоказано при жени, приемащи CYSTAGON.

**4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

CYSTAGON повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

CYSTAGON може да причини сънливост. При започване на лечението пациентите не трябва да участват в потенциално опасни дейности, докато не станат известни ефектите на лекарствения продукт върху всеки индивид.

* 1. **Нежелани лекарствени реакции**

Може да се очаква приблизително 35% от пациентите да получат нежелани реакции. Те включват главно стомашно-чревната и централната нервна система. Когато тези ефекти се появят при започване на лечението с цистеамин, временното спиране и постепенното повторно започване на лечението може да са ефективни за подобряване на поносимостта.

Съобщените нежелани реакции са изброени по-долу по системи от органи и по честота. Честотите са дефинирани като: много чести (≥ 1/10), чести (≥1/100 до <1/10) и нечести (≥1/1,000 до <1/100).

При всяко групиране в зависимост от честотата , нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

|  |  |
| --- | --- |
| Изследвания | *Чести*: Патологични чернодробни функционални тестове |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | *Нечести*: Левкопения |
| Нарушения на нервната система | *Чести*: Главоболие, енцефалопатия  *Нечести*: Сънливост, гърчове |
| Стомашно-чревни нарушения | *Много чести*: Повръщане, гадене, диария  *Чести*: Коремни болки, неприятен дъх, диспепсия, гастроентерит  *Нечести*: Стомашно-чревна язва |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | *Нечести*: Нефрозен синдром |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | *Чести*: Лоша миризма от кожата, обрив  *Нечести*: Промени в цвета на косата, кожни стрии, крехка кожа (молускоиден псевдотумор на лактите) |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | *Нечести*: Ставна хиперекстензия, болки в краката, genu valgum, остеопения, компресионна фрактура, сколиоза |
| Нарушения на метаболизма и храненето | *Много чести*: Анорексия |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | *Много чести*: Летаргия, пирексия  *Чести*: Астения |
| Нарушения на имунната система | *Нечести*: Анафилактична реакция |

Съобщава се за случаи на нефрозен синдром до 6 месеца след започване на лечението с прогресивно възстановяване след спиране на лечението. В някои случаи хистологичното изследване показва мембранозен гломерулонефрит на бъбречната алоприсадка и хиперсензитивен нтерстициален нефрит.

Съобщават се случаи на синдром на Ehlers-Danlos и съдова пролиферация на лактите при деца, хронично лекувани с високи дози от различни продукти с цистеамин (цистеамин хлорхидрат или цистамин или цистеамин битартрат), предимно над максималната доза от 1,95g/m2/ден.

В някои случаи кожните лезии са свързани със съдова пролиферация, кожни стрии и костни лезии, наблюдавани първоначално при рентгенологично изследване. Съобщаваните костни нарушенияса genu valgum, болки в краката и стави с хиперекстензия, остеопения, компресионна фрактура и сколиоза.

В случаите, при които е извършен хистопатологичен преглед на кожата, резултатите предполагат ангиоендотелиоматоза.

Един пациент е починал след това от остра церебрална исхемия с изразена васкулопатия.

При някои пациенти кожните лезии върху лактите регресират след понижение на дозата на CYSTAGON.

Приема се, че механизмът на действие на цистеамин е чрез повлияване на страничното свързване на колагеновите нишки (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Предозиране**

Свръхдоза цистеамин може да причини прогресивна летаргия.

В случай на предозиране трябва да се осигури адекватна поддръжка на дихателната и сърдечно-съдовата системи. Не е известен конкретен антидот. Не е известно дали цистеамин се отстранява чрез хемодиализа.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

**5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Продукт за храносмилателния тракт и метаболизма, ATC код: A16AA04.

Нормалните индивиди и хетерозиготите за цистиноза имат левкоцитни нива на цистин съответно от < 0,2 и обикновено под 1 nmol хемицистин/mg белтък. Индивидите с нефропатична цистиноза имат повишение на левкоцитните нива на цистин над 2 nmol хемицистин/mg белтък.

Цистеамин реагира с цистин, като образува смесен дисулфид от цистеамин и цистеин, и цистеин. Смесеният дисулфид след това се отделя от лизозомите чрез транспортна система за интактен лизин. Понижението в левкоцитните нива на цистин корелира с плазмената концентрация на цистеамин за шест часа след приложението на CYSTAGON.

Левкоцитното ниво на цистин достига своя минимум (средна (± со) стойност: 1,8 ± 0,8 часа) малко по-късно от пиковата плазмена концентрация на цистеамин (средна (± со) стойност: 1,4 ± 0,4 часа) и се връща до изходното си ниво, като плазмената концентрация на цистеамин се понижава на 6. час след дозата.

При едно клинично проучване изходните левкоцитни нива на цистин са 3,73 (обхват 0,13 до 19,8) nmol хемицитин/mg белтък и се поддържат близо до 1 nmol хемицистин/mg белтък с обхват на дозата цистеамин от 1,3 до 1,95 g/m2/ден.

При едно по-ранно проучване са лекувани 94 деца с нефропатична цистиноза с повишаващи се дози цистеамин, за да се постигнат левкоцитни нива на цистин под 2 nmol хемицистин/mg белтък 5 до 6 часа след дозата, и техните клинични резултати са сравнени с историческа контролна група от 17 деца, лекувани с плацебо. Главните мерки за ефикасност са серумният креатинин и изчисленият креатининов клирънс и растежът (ръст). Средното левкоцитно ниво на цистин, постигнато по време на лечението, е 1,7 + 0,2 nmol хемицистин/mg белтък. Гломерулната функция е поддържана с времето сред пациентите на цистеамин. Обратно, пациентите, лекувани с плацебо, получават постепенно повишение на серумния креатинин. Пациентите на лечение поддържат растежа в сравнение с нелекуваните пациенти. Скоростта на растежа обаче не се повишава достатъчно, за да позволи на пациентите да достигнат нормалата за възрастта си. Бъбречната тубулна функция не се повлиява от лечението. Две други проучвания показват сходни резултати.

При всички проучвания отговорът на пациентите е по-добър, ако лечението е започнато в по-ранна възраст с добра бъбречна функция.

**5.2 Фармакокинетични свойства**

След еднократна перорална доза от цистеамин битартрат, еквивалентна на 1,05 g от цистеамин под формата на свободна база при здрави доброволци, средните (±со) стойности на времето до пика и пиковата плазмена концентрация са съответно 1,4 (± 0,5) часа и 4,0 (± 1,0) µg/ml. При пациентите в равновесно състояние тези стойности са съответно 1,4 (± 0,4) часа и 2,6 (± 0,9) µg/ml след доза в границите на 225 до 550 mg.

Цистеамин битартрат (CYSTAGON) е биоеквивалентен на цистеамин хидрохлорид и фосфоцистеамин.

Свързването на цистеамин с плазмените белтъци *in vitro*, което е главно с албумин, е независимо от плазмената концентрация на лекарството за терапевтичния обхват със средна (± со) стойност от 54,1 % (± 1,5). Свързването с плазмените белтъци при пациенти в равновесно състояние е сходно: 53,1 % (± 3,6) и 51,1 % (± 4,5) съответно 1,5 и 6 часа след дозата.

При едно фармакокинетично проучване, извършено при 24 здрави доброволци за 24 часа, средно изчисления (± со) терминален полуживот на елиминиране е 4,8 (± 1,8) часа.

Доказано е, че елиминирането на непроменения цистеамин в урината е между 0,3% и 1,7% от общата дневна доза при четирима пациенти. По-голямото количество цистеамин се екскретира като сулфат.

Много ограничените данни предполагат, че фармакокинетичните параметри на цистеамин може да не се променят значимо при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност. Липсва информация за пациентите с тежка бъбречна недостатъчност.

**5.3 Предклинични данни за безопасност**

Извършвани са проучвания за генотоксичност: въпреки че в публикуваните проучвания, използващи цистеамин, се съобщава индуциране на хромозомни аберации в култури от еукариотни клетъчни линии, специалните проучвания с цистеамин битартрат не показват никакви мутагенни ефекти при теста на Ames или кластогенен ефект при мишия микронуклеарен тест.

Проучванията върху репродукцията показват ембриофетотоксични ефекти (резорбции и загуба на фетуси след имплантацията) при плъхове при дозово ниво от 100 mg/kg/ден и при зайци, получаващи цистеамин 50 mg/kg/ден. Описани са тератогенни ефекти при плъхове, когато цистеамин се прилага през периода на органогенезата в доза от 100 mg/kg/ден.

Това се равнява на 0,6 g/m2/ден на плъх, което е по-малко от половината от препоръчваната клинична поддържаща доза цистеамин, т.е. 1,30 g/ m2/ден. Наблюдава се понижен фертилитет при плъхове при 375 mg/kg/ден, доза, при която се забавя наддаването на тегло. При тази доза наддаването на тегло и преживяемостта на поколението по време на кърменето също са понижени. Високите дози цистеамин увреждат способността на лактиращите женски да хранят своите малки. Единичните дози от лекарството инхибират секрецията на пролактин при животни. Приложението на цистеамин при новородени плъхове предизвиква катаракти.

Високите дози от цистеамин, прилагани било то перорално или парентерално, водят до дуоденални язви при плъхове и мишки, но не и при маймуни. Експерименталното приложение на лекарството предизвиква изчерпване на соматостатина при няколко животински вида. Последствието от това за клиничната употреба на лекарството не е известна.

Не са провеждани никакви проучвания за канцерогенност с CYSTAGON.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

**6.1 Списък на помощните вещества**

Капсулно съдържимо:

микрокристална целулоза,

предварително желатинирана скорбяла,

магнезиев стеарат/натриев лаурил сулфат,

колоиден силициев диоксид,

натриева кроскармелоза

Състав на капсулната обвивка:

желатин,

титанов диоксид,

черно мастило върху твърдите капсули, съдържащо E172

**6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

**6.3 Срок на годност**

2 години.

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага.

* 1. **Данни за опаковката**

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с 100 и 500  твърди капсули. В бутилката е включена абсорбираща влагата единица, съдържаща черен активен въглен и гранули от гелообразен силициев диоксид.

Не всички видовe опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неприложимо.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Франция

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/97/039/003 (100 твърди капсули в бутилка), EU/1/97/039/004 (500 твърди капсули в бутилка).

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първото разрешаване: 23. Юни 1997 г.

Дата на последното подновяване: 23. Юни 2007 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>/

**ПРИЛОЖЕНИЕ II**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Франция

Или

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30, rue des Peupliers

F-92000 Nanterre

Франция

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

* **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Неприложимо

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**

**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

**A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА CYSTAGON 50 mg x 100 твърди капсули**

**ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА CYSTAGON 50 mg x 500 твърди капсули**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CYSTAGON 50 mg твърди капсули

Cysteamine

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка твърда капсула съдържа 50 mg цистеамин (под формата на меркаптамин битартрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

100 твърди капсули (с абсорбираща влагата единица в бутилката)

500 твърди капсули (със сушител в бутилката)

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {месец/година}

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Франция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/97/039/001 – 100 твърди капсули

EU/1/97/039/002 – 500 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида: {номер}

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Cystagon 50 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:

SN:

NN:

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА CYSTAGON 150 mg x 100 твърди капсули**

**ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА CYSTAGON 150 mg x 500 твърди капсули**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CYSTAGON 150 mg твърди капсули

Cysteamine

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg цистеамин (под формата на меркаптамин битартрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

100 твърди капсули (с абсорбираща влагата единица в бутилката)

500 твърди капсули (със сушител в бутилката)

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {месец/година}

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Франция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/97/039/003 – 100 твърди капсули

EU/1/97/039/004 – 500 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида: {номер}

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Cystagon 150 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:

SN:

NN:

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ ВЪРХУ БУТИЛКАТА ЗА CYSTAGON 50 mg x 100 твърди капсули**

**ЕТИКЕТ ВЪРХУ БУТИЛКАТА ЗА CYSTAGON 50 mg x 500 твърди капсули**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CYSTAGON 50 mg твърди капсули

Cysteamine

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка твърда капсула съдържа 50 mg цистеамин (под формата на меркаптамин битартрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

100 твърди капсули (с абсорбираща влагата единица в бутилката)

500 твърди капсули (със сушител в бутилката)

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {месец/година}

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Франция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/97/039/001 – 100 твърди капсули

EU/1/97/039/002 – 500 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида: {номер}

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:

SN:

NN:

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ ВЪРХУ БУТИЛКАТА ЗА CYSTAGON 150 mg x 100 твърди капсули**

**ЕТИКЕТ ВЪРХУ БУТИЛКАТА ЗА CYSTAGON 150 mg x 500 твърди капсули**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CYSTAGON 150 mg твърди капсули

Cysteamine bitartrate

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg цистеамин (под формата на меркаптамин битартрат) .

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

100 твърди капсули (с абсорбираща влагата единица в бутилката)

500 твърди капсули (със сушител в бутилката)

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {месец/година}

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Франция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/97/039/003 – 100 твърди капсули

EU/1/97/039/004 – 500 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида: {номер}

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:

SN:

NN:

**Б. ЛИСТОВКА**

**ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ**

**CYSTAGON 50 mg твърди капсули**

**CYSTAGON 150 mg твърди капсули**

Cysteamine bitartrate (mercaptamine bitartrate/Цистеамин битартрат(меркаптамин битартрат)

|  |
| --- |
| **Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да прилагате това лекарство.**   1. Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново. 2. Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт. 3. Това лекарство е предписано на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите. 4. Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт. |

**В тази листовка**:

1. Какво представлява CYSTAGON и за какво се използва

2. Преди да използвате CYSTAGON

3. Как да използвате CYSTAGON

4. Възможни нежелани реакции

5. Съхранение на CYSTAGON

6. Допълнителна информация

**1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА CYSTAGON И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА**

Цистинозата е метаболитно заболяване, наречено „нефропатична цистиноза”, което се характеризира с патологично натрупване на аминокиселина цистин в различни органи на тялото като бъбреците, очите, мускулите, панкреаса и мозъка. Образуването на цистин причинява увреждане на бъбреците и отделяне на по-големи количества глюкоза, белтъци и електролити. Различни органи се засягат на различна възраст.

CYSTAGON се предписва за лечение на това рядко онаследено нарушение. CYSTAGON е лекарство, което реагира с цистин, за да понижи нивото му вътре в клетките.

1. **ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ CYSTAGON**

**Не използвайте CYSTAGON**

* ако Вие или Вашето дете сте алергични (свръхчувствителни) към цистеамин битартрат или пенициламин или някоя от останалите съставки на Cystagon.
* ако сте бременна, това особено силно важи за първото тримесечие
* ако кърмите.

**Обърнете специално внимание при лечението с CYSTAGON :**

* Когато Вашето или на Вашето дете заболяване се потвърди с измерване на нивото на цистин в левкоцитите, трябва незабавно да се започне терапия със CYSTAGON.
* Съобщават се няколко случая на кожни промени върху лактите подобни на малки твърди бучки при деца, лекувани с високи дози различни цистеаминови продукти. Тези лезии са свързани с кожни стрии и костни нарушения като фрактури и деформации на костите и с халтавост на ставите.

Вашият лекар може да изисква извършването на редовни физикални и рентгенологични прегледи за кожата и костите, за да се контролират въздействията на лекарствения продукт. Препоръчва се да наблюдавате сами Вашата или на Вашето дете кожа. Ако се появят някакви промени на кожата или костите, моля уведомете незабавно Вашия лекар.

* Вашият лекар може да изисква редовно да се контролира броя на кръвните клетки.
* За CYSTAGON не е доказано, че предотвратява натрупването на цистинови кристали в очите. В случаите, когато за тази цел се използва цистеаминов офталмологичен разтвор, употребата му трябва да се продължи.
* За разлика от фосфоцистеамин, друго активно вещество, близко до цистеамин битартрат, CYSTAGON не съдържа фосфат. Може вече да приемате добавки от фосфати и дозата и може да трябва да се промени, когато CYSTAGON заменя фосфоцистеамин.
* За да се избегне рискът от аспириране в белите дробове, капсулите не трябва да се дават на деца под приблизително 6-годишна възраст.

**Прием на други лекарства**

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

**Употреба на CYSTAGON с храни и напитки**

За деца на възраст под приблизително шест години твърдата капсула може да се отвори и съдържанието да се разпръсне върху храната (напр. мляко, картофи или съдържащи скорбяла храни) или да се смеси в рецепта. Да не се смесва с кисели напитки, напр. портокалов сок. Консултирайте се с лекаря за пълни указания.

**Бременност**

Не трябва да използвате CYSTAGON, ако сте бременна. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, ако планирате да забременеете.

**Кърмене**

CYSTAGON не трябва да се използва по време на кърмене.

**Шофиране и работа с машини**

CYSTAGON може да причини известна сънливост. При започване на лечението Вие или Вашето дете не трябва да участвате в потенциално опасни дейности, докато ефектите на лекарството не станат добре известни.

1. **КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ CYSTAGON**

Винаги използвайте CYSTAGON точно както Ви е казал Вашият лекар.или лекарят на Вашето дете Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Предписаната на Вас или Вашето дете доза CYSTAGON ще зависи от Вашите или на Вашето дете възраст и тегло.

За деца на възраст до 12 години, дозата ще се основа на размера на тялото (повърхността), обичайната доза е 1,30 g/m2 от телесната повърхност на ден.

За пациенти на възраст над 12 години и над 50 kg тегло обичайната доза е 2 g/ден.

Във всички случаи обичайната доза не трябва да превишава 1,95 g/m2/ден.

CYSTAGON трябва да се приема или да се дава само през устата и точно както е указал Вашият или на Вашето дете лекар. За да действа правилно CYSTAGON, трябва да правите следното:

* Следвайте точно указанията на лекаря. Не повишавайте или понижавайте количеството на лекарството без одобрението на Вашия лекар.
* Твърдите капсули не трябва да се дават на деца на възраст под приблизително шест години, тъй като те може и да не могат да ги преглътнат и да се задушат. За деца на възраст под приблизително шест години твърдата капсула може да се отвори и съдържанието да се разпръсне върху храната (напр. мляко, картофи или съдържащи скорбяла храни) или да се смеси в рецепта. Да не се смесва с кисели напитки, напр. портокалов сок. Консултирайте се с лекаря за пълни указания.
* Вашето или на Вашето дете лекарствено лечение може да включва в допълнение на CYSTAGON една или повече добавки за компенсиране на загубата на важни електролити през бъбреците. Важно е да приемате или да давате тези добавки точно както е указано. Ако бъдат пропуснати няколко дози от добавките или се развият слабост или сънливост, обадете се на лекаря за указания.
* Необходими са редовни кръвни изследвания за определяне количеството на цистина в белите кръвни клетки, за да се определи точната доза на CYSTAGON. Вашият или на Вашето дете лекар ще организира извършването на кръвните изследвания. Освен това редовни изследвания на кръв и урина за определяне на нивата на важните електролити в организма са необходими и за да може Вашият или на Вашето дете лекар правилно да регулира дозите на тези добавки.

CYSTAGON трябва да се приема 4 пъти на ден, на всеки 6 часа, за предпочитане непосредствено след или по време на хранене. Важно е дозата да се приема колкото се може по-точно до графика на всеки 6 часа.

Лечението с CYSTAGON трябва да продължи неопределено дълго, както е указано от Вашия лекар.

**Ако сте приложили повече от необходимата доза CYSTAGON**

Трябва незабавно да се свържете с Вашия или на Вашето дете лекар или със спешното отделение на болница, ако сте приели повече от предписаното количество лекарство, ако се развие сънливост.

**Ако сте пропуснали да приемете CYSTAGON**

Ако се пропусне доза, тя трябва да се приеме колкото се може по-скоро. Ако остават до два часа преди следващата доза, прескочете пропуснатата доза и се върнете към редовната схема на дозиране. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

**4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ**

Както всички лекарства, CYSTAGON може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При някои хора CYSTAGON може да причини сънливост или понижена бдителност в сравнение с нормалното. Уверете се, че Ви е известно как Вие или Вашето дете реагирате към това лекарство, преди да направите нещо, което може да е опасно, ако не сте внимателни.

Съобщават се следните нежелани реакции: много чести (възникващи при поне един на 10 пациенти), чести (възникващи при поне един на 100 пациенти), нечести (възникващи при поне един на 1,000 пациенти), редки (възникващи при поне един на 10,000 пациенти), много редки (възникващи при поне един на 100,000 пациенти).

- Много чести: повръщане, гадене, диария, загуба на апетит, повишена телесна температура и сънливост.

- Чести: коремни болки или дискомфорт, неприятен дъх или миризма на тялото, кожен обрив, гастроентерит, умора, главоболие, енцефалопатия (мозъчно нарушение) и патологични функционални чернодробни изследвания.

- Нечести: кожни стрии, кожни лезии (малки твърди бучки по лактите), халтавост на ставите, болки в краката, костни фрактури, сколиоза (изкривяване на гръбначния стълб), деформации и чупливост на костите, промяна в цвета на косата, тежка алергична реакция, сънливост, припадъци, нервност, халюцинации, понижение на белите кръвни клетки, стомашно-чревна язва, изявяваща се с кървене в стомашно-чревния тракт, и ефект върху бъбреците, изявяващ се с подуване на крайниците и наддаване на тегло**.**

Тъй като някои от тези нежелани реакции са сериозни, помолете Вашия или на Вашето дете лекар да Ви обясни кои са предупредителните признаци за тях.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство

**5. СЪХРАНЕНИЕ НА CYSTAGON**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Не използвайте след срока на годност отбелязан върху етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C и съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага.

1. **ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ**

**Какво съдържа CYSTAGON**

* Активната съставка е цистеамин битартрат (меркаптамин битартрат). Всяка твърда капсула CYSTAGON 50 mg съдържа 50 mg цистеамин (под формата на меркаптамин битартрат). Всяка твърда капсула CYSTAGON 150 mg съдържа 150 mg цистеамин (под формата на меркаптамин битартрат).
* Останалите съставки са микрокристална целулоза, нишесте, предварително желатинирана скорбяла, магнезиев стеарат/натриев лаурил сулфат, колоиден силициев диоксид, натриева кроскармелоза, капсулна обвивка: желатин, титанов диоксид, черно мастило върху твърдите капсули (E172).

**Как изглежда CYSTAGON и какво съдържа опаковката**

Твърди капсули

- Cystagon 50 mg: бели, матови твърди капсули, с надпис CYSTA 50 върху тялото и MYLAN върху капачката.

Бутилки от 100 или 500 твърди капсули. Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

- Cystagon 150 mg: бели, матови твърди капсули, с надпис CYSTAGON 150 върху тялото и MYLAN върху капачката.

Бутилки от 100 или 500 твърди капсули. Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

**Притежател на разрешението за употреба**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Франция

**Производител**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Франция

Или

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30, rue des Peupliers

F-92000 Nanterre

Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Belgique/België/Belgien**  Recordati  Tél/Tel: +32 2 46101 36 | **Lietuva**  Recordati AB.  Tel: + 46 8 545 80 230  Švedija | |
| **България**  Recordati Rare Diseases  Teл.: +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  Γαλλία | **Österreich**  Recordati Rare Diseases Germany GmbH  Tel: +49 731 140 554 0  Deutschland | |
| **España**  Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.  Tel: + 34 91 659 28 90 | **Polska**  Recordati Rare Diseases  Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  Francja | |
| **France**  Recordati Rare Diseases  Tél: +33 (0)1 47 73 64 58 | **Portugal**  Jaba Recordati S.A.  Tel: +351 21 432 95 00 | |
| **Hrvatska**  Recordati Rare Diseases  Tél: +33 (0)1 47 73 64 58  Francuska | **România**  Recordati Rare Diseases  Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  Franţa | |
| **Ireland**  Recordati Rare Diseases  Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  France | **Slovenija**  Recordati Rare Diseases  Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  Francija | |
| Ísland  Recordati AB.  Simi:+46 8 545 80 230  Svíþjóð | **Slovenská republika**  Recordati Rare Diseases  Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  Francúzsko | |
| **Italia**  Recordati Rare Diseases Italy Srl  Tel: +39 02 487 87 173 | | 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**  Recordati Rare Diseases UK Ltd.  Tel: +44 (0)1491 414333 | |

#### Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за това лекарствo е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/)