**DODATAK I**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

CYSTAGON 50 mg tvrde kapsule

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tvrda kapsula

Bijele, neprozirne tvrde kapsule s CYSTA 50 na tijelu i MYLAN 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.

* 1. **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/m2/dan). Preporučena doza je 1,30 g/m2/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/m2/dan.

Ne preporučuje se primjena doza viših od 1,95 g/m2/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 sa 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.

Korištenje CYSTAGONA kontraindicirana je tijekom dojenja. CYSTAGON se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osobito tijekom prvog tromjesečja, osim ako nije izričito neophodan (vidjeti dio 4.6 te dio 5.3) jer je teratogen kod životinja.

CYSTAGON je kontraindiciran kod 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 cisteaminditartratom) većinom iznad maksimalne doze od 1,95 g/m2/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/m2/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).

**4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedene studije 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 Trudnoća i dojenje**

Ne postoje adekvatni podaci o primjeni cisteamin bitartrata 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, ukoliko nije neophodno.

Ukoliko se dijagnosticira trudnoća ili se ona planira, treba pažljivo razmotriti potrebu za liječenjem, a bolesnicu upoznati s mogućim teratogenim rizikom cisteamina.

Nije poznato da li se CYSTAGON izlučuje 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 na strojevima**

CYSTAGON malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

CYSTAGON može dovesti do pospanosti. Pri započinjanju terapije, bolesnici se ne smiju upuštati u potencijalno opasne aktivnosti sve dok se ne vidi učinak ovog lijeka na svakog pojedinca.

* 1. **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 organskom sustavu 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 trbuhu, 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, vrućica  *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 (cisteaminkloridomili cistaminom ili cisteaminditartratom) iznad maksimalne doze koja iznosi 1,95 g/m2/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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).\*

**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 do 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/m2/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 cisteamin bitartrata 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.

Cisteaminditartrat (CYSTAGON) bioekvivalentan je cisteamin hidrokloridu 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 cisteaminditartratom 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/m2/dan kod štakora, što je manje od polovice preporučene kliničke doze održavanja za cisteamin, tj. 1,30 g/ m2/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 sa CYSTAGONOM.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Popis pomoćnih tvari**

Sadržaj kapsule:

celuloza, mikrokristalična,

škrob, prethodno geliran,

magnezijev stearat/natijev 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 pakovanja.

**6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nije primjenjivo.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Francuska

**8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG 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 ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Datum prvog odobrenja: 23. lipanj 1997.

Datum posljednje obnove: 23. lipanj 2007.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Podrobnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranicama Europske agencije za lijekove (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

CYSTAGON 150 mg tvrde kapsule

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tvrda kapsula

Bijele, neprozirne tvrde kapsule s CYSTAGON 150 na tijelu i MYLAN 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.

* 1. **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/m2/dan). Preporučena doza je 1,30 g/m2/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/m2/dan.

Ne preporučuje se primjena doza viših od 1,95 g/m2/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 sa 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.

Korištenje CYSTAGONA kontraindicirana je tijekom dojenja. CYSTAGON se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osobito tijekom prvog tromjesečja, osim ako nije izričito neophodan (vidjeti dio 4.6 te dio 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 cisteaminditartratom) većinom iznad maksimalne doze od 1,95 g/m2/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/m2/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).

**4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedene studije 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 Trudnoća i dojenje**

Ne postoje adekvatni podaci o primjeni cisteamin bitartrata 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, ukoliko nije neophodno.

Ukoliko se dijagnosticira trudnoća ili se ona planira, treba pažljivo razmotriti potrebu za liječenjem, a bolesnicu upoznati s mogućim teratogenim rizikom cisteamina.

Nije poznato da li se CYSTAGON izlučuje 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 na strojevima**

CYSTAGON malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

CYSTAGON može dovesti do pospanosti. Pri započinjanju terapije, bolesnici se ne smiju upuštati u potencijalno opasne aktivnosti sve dok se ne vidi učinak ovog lijeka na svakog pojedinca.

* 1. **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 organskom sustavu 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 trbuhu, 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, vrućica  *Često*: Astenija |
| Poremećaji imunološkog sustava | *Manje često*: Anafilaktička reakcija |
| Psihijatrijski poremećaji | *Manje često*: Nervoza, halucinacija |

Zabilježeni 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 (cisteaminkloridomili cistaminom ili cisteaminditartratom) iznad maksimalne doze koja iznosi 1,95 g/m2/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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).\*

**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 do 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/m2/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 cisteamin bitartrata 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.

Cisteaminditartrat (CYSTAGON) bioekvivalentan je cisteamin hidrokloridu 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 cisteamin bitartratom 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/m2/dan kod štakora, što je manje od polovice preporučene kliničke doze održavanja za cisteamin, tj. 1,30 g/ m2/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 sa CYSTAGONOM.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Popis pomoćnih tvari**

Sadržaj kapsule:

celuloza, mikrokristalična,

škrob, prethodno geliran,

magnezijev stearat/natijev 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 pakovanja.

**6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nije primjenjivo.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Francuska

**8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG 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 ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Datum prvog odobrenja: 23. lipanj, 1997.

Datum posljednje obnove: 23. lipanj 2007.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Podrobnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranicama Europske agencije za lijekove (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

**DODATAK II**

**A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

1. **OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
2. **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,

Immeuble “Le Wilson”

70, 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 ODOBRENJA OGRANIČENJA VEZANA UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

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

1. **OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

* **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti 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.

1. **UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

* **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

**DODATAK III**

**OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU**

**A. OZNAČAVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU**

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

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

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

CYSTAGON 50 mg tvrde kapsule

cisteamin

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI**

Svaka tvrda kapsula sadrži 50 mg cisteamina (u obliku merkaptaminditartarata).

**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 pročitati Uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN DOHVATA I POGLEDA DJECE**

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA (UKOLIKO JE POTREBNO)**

**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 uklanjanje neiskorištenog lijeka ili OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD lijeka, kada je potrebno**

**11. ime i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Francuska

**12. BROJ(EVI) odobrenjA za stavljanje gotovog 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 PROPISIVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Cystagon 50 mg

* 1. **JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

* 1. **JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU**

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

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

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

CYSTAGON 150 mg tvrde kapsule

cisteamin

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI**

Svaka tvrda kapsula sadrži 150 mg cisteamina (u obliku merkaptaminditartarata).

**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 pročitati Uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN DOHVATA I POGLEDA DJECE**

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA (UKOLIKO JE POTREBNO)**

**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 uklanjanje neiskorištenog lijeka ili OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD lijeka, kada je potrebno**

**11. ime i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Francuska

**12. BROJ(EVI) odobrenjA za stavljanje gotovog 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 PROPISIVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Cystagon 150 mg

1. **JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

1. **JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKOVANJU**

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

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

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

CYSTAGON 50 mg tvrde kapsule

cisteamin

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI**

Svaka tvrda kapsula sadrži 50 mg cisteamina (u obliku merkaptaminditartarata).

**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 DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN DOHVATA I POGLEDA DJECE**

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA (UKOLIKO JE POTREBNO)**

**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 uklanjanje neiskorištenog lijeka ili OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD lijeka, kada je potrebno**

**11. ime i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Francuska

**12. BROJ(EVI) odobrenjA za stavljanje gotovog 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 PROPISIVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

1. **JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

1. **JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKOVANJU**

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

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

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

CYSTAGON 150 mg tvrde kapsule

cisteamin

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI**

Svaka tvrda kapsula sadrži 150 mg cisteamina (u obliku merkaptaminditartarata).

**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 DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN DOHVATA I POGLEDA DJECE**

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA (UKOLIKO JE POTREBNO)**

**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 uklanjanje neiskorištenog lijeka ili OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD lijeka, kada je potrebno**

**11. ime i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Francuska

**12. BROJ(EVI) odobrenjA za stavljanje gotovog 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 PROPISIVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

1. **JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

1. **JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:

SN:

NN:

**B. UPUTA O LIJEKU**

**UPUTA O LIJEKU: PODACI ZA KORISNIKA**

**CYSTAGON 50 mg tvrde kapsule**

**CYSTAGON 150 mg tvrde kapsule**

cisteaminditartarat (merkaptaminditartarat)

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati lijek.**

1. Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete ju trebati ponovo pročitati.
2. Ukoliko imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
3. Ovaj je lijek propisan Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im štetiti, čak i ako imaju simptome jednake Vašima.
   * Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.

**U ovoj uputi:**

1. Što je CYSTAGON i za što se koristi
2. Prije nego počnete primjenjivati CYSTAGON
3. Kako primjenjivati CYSTAGON
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati CYSTAGON
6. Dodatne informacije
7. **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. Prije nego počnete primjenjivati CYSTAGON**

**Nemojte primjenjivati** **CYSTAGON**

* ako ste Vi ili Vaše dijete alergični (preosjetljivi) na cisteaminditartrat ili penicilamin ili bilo koji drugi sastojak lijeka Cystagon.
* ako ste trudni, ovo je osobito važno tijekom prvog tromjesečja
* ako dojite.

**Budite posebno oprezni s CYSTAGONom**

* 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 cisteaminditartratu, 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.

**Primjena drugih lijekova**

Molimo obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ukoliko uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

**Uzimanje hrane i pića s CYSTAGONom**

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 pospanosti. 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 primjenite CYSTAGON točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili liječnik Vašeg djeteta. Provjerite s Vašim liječnikom ukoliko 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/m2 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/m2/dan.

CYSTAGON treba uzimati ili davati samo na usta i točno kako Vam je Vaš liječnik ili liječnik Vašeg djeteta odredio. Da bi CYSTAGON pravilno djelovao, morate slijediti sljedeće upute:

* Točno slijedite upute Vašeg liječnika. Nemojte povećavati ili smanjivati količinu lijeka bez odobrenja Vašeg 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 Vaš liječnik.

**Ako primjenite 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 pospanosti.

**Ako ste zaboravili primjeniti CYSTAGON**

Ako ste propustili dozu lijeka, trebate ju 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 drugi lijekovi, CYSTAGON može uzrokovati nuspojave, iako se one neće pojaviti kod svih osoba.

CYSTAGON može kod nekih ljudi dovesti do pospanosti 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 kod najmanje 1 na 10 bolesnika), često (pojavljuju se kod najmanje 1 na 100 bolesnika), manje često (pojavljuju se kod najmanje 1 na 1000 bolesnika), rijetko (pojavljuju se kod najmanje 1 na 10 000 bolesnika), vrlo rijetko (pojavljuju se kod 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 ozbiljnije, 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

**5. KAKO ČUVATI CYSTAGON**

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

Nemojte upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici. 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.

**6. DODATNE INFORMACIJE**

**Što CYSTAGON sadrži**

* Djelatna tvar je cisteaminditartarat (merkaptaminditartarat). Jedna CYSTAGON tvrda kapsula od 50 mg sadrži 50 mg cisteamina (u obliku merkaptaminditartarata). Jedna CYSTAGON tvrda kapsula od 150 mg sadrži 150 mg cisteamina (u obliku merkaptaminditartarata).
* Pomoćne tvari su mikrokristalična celuloza, škrob, prethodno geliran, 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 pakovanja**

Tvrde kapsule

- Cystagon 50 mg: bijele, neprozirne tvrde kapsule s CYSTA 50 na tijelu i MYLAN na kapici.

Bočice sa 100 ili 500 tvrdih kapsula. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

- Cystagon 150 mg: bijele, neprozirne tvrde kapsule s CYSTAGON 150 na tijelu i MYLAN na kapici.

Bočice sa 100 ili 500 tvrdih kapsula. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

**Nositelj odobrenja za staljanje u promet gotovog lijeka**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Francuska

**Proizvođač**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, 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 u promet gotovog lijeka:

|  |  |
| --- | --- |
| **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 |

**Uputa je zadnji puta odobrena u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/)