**VEDLEGG I**

**PREPARATOMTALE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cystagon 50 mg harde kapsler

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver hard kapsel inneholder 50 mg cysteamin (som merkaptaminbitartrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

**3. LEGEMIDDELFORM**

Kapsel, hard

Hvite, ugjennomsiktige harde kapsler med ”CYSTA 50” på kapselen og ”MYLAN” på oversiden.

**4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

**4.1 Indikasjoner**

CYSTAGON er indisert for behandling av diagnostisert nefropatisk cystinose. Cysteamin reduserer cystinakkumulering i enkelte celler (for eksempel leukocytter, muskel- og leverceller) hos pasienter med nefropatisk cystinose og forsinker utviklingen av nyresvikt når behandlingen påbegynnes på et tidlig stadium.

**4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling med CYSTAGON bør initieres under oppsyn av lege som har erfaring med behandling av cystinose.

Formålet med behandlingen er å holde leukocyttcystinnivået under 1 nmol hemicystin/mg protein. Cystinnivået i hvite blodlegemer bør derfor monitoreres for å bestemme doseringen. Cystinnivået i hvite blodlegemer bør måles 5 til 6 timer etter dosering og bør kontrolleres ofte under oppstart av behandlingen (for eksempel månedlig), og hver tredje til fjerde måned når doseringen gir stabilt cystinnivå.

* *Hos barn opp til 12 års* *alder* bør CYSTAGON doseres på grunnlag av kroppsoverflaten (g/m2/dag). Den anbefalte dosen av CYSTAGON er 1,30 g/m2/dag av fri base fordelt på fire daglige doser.
* *For pasienter over 12 år og med kroppsvekt over 50 kg* er den anbefalte dosen av CYSTAGON 2 g/dag, fordelt på fire daglige doser.

Initiale doser bør være 1/4 til 1/6 av den forventede vedlikeholdsdosen, og økes gradvis i løpet av 4 til 6 uker for å unngå intoleranse. Dosen bør økes så lenge den tolereres og cystinnivået i leukocytter forblir > 1 nmol hemicystin/mg protein. Maksimumsdosen av CYSTAGON som er benyttet i kliniske utprøvninger er 1,95 g/m2/dag.

Bruk av høyere doser enn 1,95 g/m2/dag, anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Fordøyelsestoleranse av cysteamin bedres når legemidlet tas sammen med eller umiddelbart etter inntak av mat.

Til barn som risikerer å sette kapselen fast i halsen, omkring 6 år og yngre, bør kapslene åpnes og innholdet strøs over mat. Erfaring tilsier at mat som for eksempel melk, poteter og andre stivelsesrike stoffer synes å være passende til å blande pulveret i. Sure drikker som f.eks. appelsinjuice bør helst unngås fordi pulveret ikke løses bra og kan felle ut.

*Dialyse eller post-transplanterte pasienter:*

Erfaring viser at enkelte former for cysteamin iblant tolereres dårligere (dvs. fører til flere uønskede hendelser) hvis pasienten er på dialyse. Det anbefales å monitorere cystinnivået i leukocyttene nøye hos disse pasientene.

*Pasienter med nedsatt leverfunksjon:*

Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig; men leukocyttcystinnivået bør overvåkes.

**4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene.

Behandling med cystagon er kontraindisert under amming. CYSTAGON skal ikke brukes under graviditet, spesielt ikke i første trimester, hvis ikke strengt nødvendig(se pkt. 4.6 og pkt. 5.3). På grunn av vist teratogenitet i dyreforsøk.

CYSTAGON er kontraindisert hos pasienter som er overfølsomme for penicillamin.

**4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Behandling med CYSTAGON må påbegynnes umiddelbart etter at nefropatisk cystinose er diagnostisert for å oppnå maksimal effekt.

Nefropatisk cystinose skal være diagnostisert både klinisk og biokjemisk (måling av cystinnivået i leukocytter).

Tilfeller av Ehlers-Danlos-lignende syndrom og vaskulære forstyrrelser på albuene er blitt rapportert hos barn behandlet med høye doser av forskjellige formuleringer av cysteamin (cysteamin klorhydrat eller cysteamin eller cysteamin bitartrat) som regel over den maksimale dosen 1,95 g/m2/dag. Disse hudlesjonene var assosiert med vaskulær proliferasjon, hudstria og lesjoner i benvevet.

Det anbefales derfor å overvåke huden regelmessig og å vurdere røntgenundersøkelser av benvev etter behov. Det bør også anbefales at pasienten selv eller foreldrene undersøker huden. Hvis lignende hud- eller benforandringer oppstår, anbefales det å senke CYSTAGON-dosen.

Bruk av doser høyere enn 1,95 g/m2/dag, anbefales ikke (se pkt. 4.2 og 4.8).

Blodprøveverdiene bør overvåkes regelmessig.

Det er ikke vist at oral cysteamin forebygger avsetning av cystinkrystaller i øynene. Dersom en cysteaminoppløsning brukes med denne indikasjon, bør denne behandlingen fortsette.

Til forskjell fra fosfocysteamin inneholder ikke CYSTAGON fosfat. De fleste pasienter vil allerede stå på fosfattilskudd. Dosen av disse må kanskje endres dersom CYSTAGON skal erstatte fosfocysteamin.

Hele CYSTAGON kapsler bør ikke gis til barn under ca. 6 år, på grunn av faren for at kapslene setter seg fast i halsen (se pkt. 4.2)

**4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført..

CYSTAGON kan gis sammen med elektrolytter og mineraltilskudd som er nødvendige for å behandle Fanconis syndrom, og også sammen med D-vitaminer og tyreoideahormoner.

Indometacin og CYSTAGON har vært gitt samtidig til enkelte pasienter. Hos nyretransplanterte pasienter har behandlinger mot avstøtning vært brukt samtidig med cysteamin.

**4.6 Graviditet og amming**

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av cysteamin bitartrat hos gravide kvinner. I dyrestudier er det vist reproduksjonstoksisitet, deriblant teratogenese (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent. Konsekvensen av ubehandlet cystinose for graviditet er også ukjent. CYSTAGON skal ikke brukes under graviditet, spesielt ikke under første trimester, hvis ikke strengt nødvendig.

Hvis graviditet blir påvist eller planlegges, bør behandlingen overveies nøye og pasienten må informeres om cysteamins potensielle teratogene virkning.

Graden av utskilling av CYSTAGON i morsmelk er ukjent. Resultatene fra dyrestudier av diegivende dyremødre og nyfødte avkom (se pkt. 5.3) tilsier likevel at kvinner som behandles med CYSTAGON ikke skal amme.

**4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

CYSTAGON har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

CYSTAGON kan forårsake døsighet. Ved behandlingsstart bør ikke pasienten involvere seg i aktiviteter som kan være farlig, før legemidlets virkning på den enkelte pasient er klarlagt.

* 1. **Bivirkninger**

Omtrent 35% av pasientene kan forventes å oppleve bivirkninger. De omfatter hovedsaklig fordøyelseskanalen og sentralnervesystemet. Dersom slike bivirkninger opptrer ved begynnelsen av cysteaminbehandling, kan midlertidig seponering og deretter gradvis gjenopptagelse av behandlingen bidra til å bedre toleransen.

Oversikten under viser de bivirkningene som er rapportert. De er sortert etter organsystem og frekvens. Frekvens defineres som: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10) og mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

|  |  |
| --- | --- |
| Undersøkelser | *Vanlige*:  Unormale leverfunksjonstester |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | *Mindre vanlige*: Leukopeni |
| Nevrologiske sykdommer | *Vanlige*: Hodepine, encefalopati  *Mindre vanlige*: Søvnighet, konvulsjoner |
| Gastrointestinale sykdommer | *Svært vanlige*: Oppkast, kvalme, diaré  *Vanlige*: Abdominalsmerter, ubehagelig ånde, dyspepsi, gastroenteritt  *Mindre vanlige*: Gastrointestinalt sår |
| Sykdommer i nyre og urinveier | *Mindre vanlige*: Nefrotisk syndrom |
| Hud- og underhudssykdommer | *Vanlige*: Unormal hudlukt, utslett  *Mindre vanlige*: Forandringer i hårfarge, hudstria, skjør hud (molluskoid pseudotumor på albuen) |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | *Mindre vanlige*: unormal ledd utstrekning  (hyperekstensjon av ledd), smerte i bena, genu valgum, osteopeni, kompresjonsfrakturer, skoliose |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | *Svært vanlige*: Anoreksi |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet | *Svært vanlige*: Sløvhet, pyreksi  *Vanlige*: Asteni |
| Forstyrrelser i immunsystemet | *Mindre vanlige*: Anafylaktisk reaksjon |
| Psykiatriske lidelser | *Mindre vanlige*: Nervøsitet, hallusinasjoner |

Det er rapportert tilfeller av nefrotisk syndrom innen slutten av de 6 første terapimånedene med gradvis bedring etter avbrytelse av behandlingen. I noen tilfeller viste histologi membranøs glomerulonefritt i nyreallograft og hypersensivitiv interstitiell nefritt.

Tilfeller av Ehlers-Danlos-lignende syndrom og vaskulære forstyrrelser på albuene er rapportert hos barn kronisk behandlet med høye doser av forskjellige formuleringer av cysteamin (cysteaminklorhydrat eller cysteamin eller cysteaminbitartrat) som regel over den maksimale dosen 1,95 g/m2/dag.

I noen tilfeller ble hudlesjonene assosiert med vaskulær proliferasjon, hudstria og lesjoner i benvevet som først ble oppdaget ved røntgenundersøkelse. Rapporterte bensykdommer omfattet genu valgum, smerte i bena og hyperekstensjon av ledd, osteopeni, kompresjonsfrakturer og skoliose.

I de tilfellene hvor histopatologisk undersøkelse av huden ble utført, indikerte resultatene angioendoteliomatose.

En pasient døde senere av akutt cerebral iskemi med utpreget vaskulopati.

Hos noen pasienter gikk hudlesjonene på albuene tilbake etter dosereduksjon av CYSTAGON.

Det har blitt foreslått at virkningsmekanismen for cysteamin er å påvirke kryssbindingen av kollagenfibre (se pkt 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Overdosering**

Overdose av cysteamin kan forårsake tiltagende sløvhet.

I tilfelle overdose, bør åndedretts- og hjerte/karsystem gis tilpasset behandling. Det finnes ingen kjent antidot. Det er ikke kjent om cysteamin lar seg fjerne ved hemodialyse.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler til fordøyelsesorganer og stoffskifte. ATC-kode: A16AA04.

Friske individer har cystinnivåer i hvite blodlegemer på <0,2 nmol hemicystin/mg protein og pasienter som er heterozygote for cystinose har vanligvis under 1 nmol hemicystin/mg protein. Pasienter med nefropatisk cystinose har forhøyede verdier av cystin i hvite blodlegemer på over 2 nmol hemicystin/mg protein.

Cysteamin reagerer med cystin og danner det sammensatte disulfid av cysteamin og cystein, samt cystein. Det sammensatte disulfid føres så ut av lysosomene ved hjelp av et intakt lysintransportsystem. Reduksjonen i leukocyttcystinnivået korrelerer med cysteaminkonsentrasjonen i plasma i løpet av de seks påfølgende timer etter CYSTAGON-administrasjon. Leukocyttcystinnivået når minimum (gjennomsnittsverdi (± SD): 1,8 ± 0,8 timer) litt senere enn makskonsentrasjonen av cysteamin i plasma (gjennomsnittsverdi (± SD): 1,4 ± 0,4 timer) og går tilbake til baseline nivået når cysteaminkonsentrasjonen i plasma avtar 6 timer etter dosering.

I en klinisk studie var baseline nivået av cystin i hvite blodlegemer på 3,73 (fra 0,13 til 19,8) nmol hemicystin/mg protein, og ble vedlikeholdt på et nivå nær 1 nmol hemicystin/mg protein med cysteamin i et doseområde mellom 1,3 og 1,95 g/m2/dag.

I en tidligere studie ble 94 barn med nefropatiske cystinose behandlet med økende doser cysteamin for å oppnå et cystinnivå i hvite blodlegemer på lavere enn 2 nmol hemicystin/mg protein 5 til 6 timer etter dosering, og resultatene ble sammenlignet med en historisk kontrollgruppe på 17 barn som fikk placebo. Primære effektivitetsmål var serumkreatinin, beregnet kreatininclearance, samt vekst (høyde). Gjennomsnittlige cystinnivå i hvite blodlegemer som ble oppnådd under behandlingen var 1,7 ± 0,2 nmol hemicystin/mg protein. Blant cysteaminpasientene ble glomerulusfunksjonen opprettholdt over tid. Pasienter som fikk placebo hadde derimot en gradvis økning i serumkreatinin. Pasienter som stod på behandlingen opprettholdt veksten sammenlignet med ubehandlede pasienter. Imidlertid økte ikke veksthastigheten nok til at pasientene kunne nå igjen det normale for sin aldersgruppe. Tubulær funksjon i nyrene ble ikke påvirket av behandlingen. Det er vist tilsvarende resultater i to andre studier.

I alle studiene var pasientens behandlingsrespons bedre dersom behandlingen startet i tidlig alder med god nyrefunksjon.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Etter en enkel dose oral dose cysteamin bitartrat tilsvarende 1,05 g cysteamin fri base hos friske frivillige, er de gjennomsnittlige (± SD) verdier for tid til maksimal konsentrasjon og maksimal plasmakonsentrasjon henholdsvis 1,4 (± 0,5) timer og 4,0 (± 1,0) μg/ml. Ved steady state er disse verdiene henholdsvis 1,4 (± 0,4) timer og 2,6 (± 0,9) μg/ml, etter en dose fra 225 til 550 mg.

Cysteamin bitartrat (CYSTAGON) er bioekvivalent med cysteamin hydroklorid og fosfocysteamin.

*In vitro* plasma protein binding av cysteamin, som for det meste er til albumin, er uavhengig av plasmakonsentrasjonen av legemidlet i det terapeutiske området, med en gjennomsnittsverdi (± SD) på 54,1 % (± 1,5). Plasmaproteinbindingen i hos pasienter ved steady state er tilsvarende: 53,1 % (± 3,6) og 51,1 % (± 4,5) etter henholdsvis 1,5 og 6 timer etter dosering.

I en farmakokinetisk studie som ble utført i 24 friske frivillige forsøkspersoner over 24 timer var gjennomsnittsestimatet (± SD) for terminal halveringstid 4,8 (± 1,8) timer.

Utskillelsen av uendret cysteamin i urinen lå mellom 0,3 % og 1,7 % av den totale daglige dosen hos fire pasienter; størsteparten av cysteamin blir utskilt som sulfat.

Svært begrensede data antyder at farmakokinetiske parametre for cysteamin ikke modifiseres i betydelig grad i pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Det foreligger ikke data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

**5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Gentoksisitetsstudier er gjennomført: Selv om det i publiserte studier av cysteamin er påvist kromosomavvik i kulturer av eukaryotiske cellelinjer, er det ikke påvist verken mutagene effekter ved Ames test eller klastogene effekter ved mikronukleus test på mus i spesifikke studier med cysteamin bitartrat.

Reproduksjonsstudier har vist embryoføtal toksisk effekt (resorpsjon og tap etter implantasjon) hos rotter ved en dose på 100 mg/kg/dag og hos kaniner som fikk 50 mg/kg/dag. Teratogen effekt er beskrevet i rotter når cysteamin er administrert i løpet av den organdannende periode ved en dosering på 100 mg/kg/dag. Dette er ekvivalent med 0,6 g/m2/dag i rotte, som er mindre enn halvparten av den anbefalte vedlikeholdsdosen av cysteamin, dvs. 1,30 g/m2/dag. Redusert fertilitet ble observert i rotter ved 375 mg/kg/dag, og kroppsvektsøkning ble forsinket ved denne dosen. Ved denne dosen ble også vektøkning samt overlevelse av avkom under amming redusert. Høye doser cysteamin svekker evnen hos diegivende dyremødre til å gi avkommet mat. Enkeltdoser av legemidlet hemmet prolaktinutskillelse hos dyr. Cysteaminadministrasjon hos nyfødte rotter induserte katarakt.

Høye doser av cysteamin, gitt enten oralt eller parenteralt, gir duodenalsår i rotter og mus, men ikke hos aper. Forsøksbehandling med legemidlet forårsaker somastatinmangel i flere dyrearter. Det er ikke kjent hvilke konsekvenser dette kan ha for klinisk bruk av legemidlet.

Det har ikke vært gjennomført karsinogenese-studier med CYSTAGON.

**6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

**6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Kapselinnhold:

Mikrokrystallinsk cellulose,

pregelatinert stivelse,

magnesiumstearat/ natrium laurylsulfat,

kolloidal vannfri silika,

krysskarmellosenatrium,

Kapselskall:

gelatin,

titandioksid,

svart blekk på harde kapsler inneholdende E172

**6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

**6.3 Holdbarhet**

2 år.

**6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 oC.

Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot lys og fuktighet.

**6.5 Emballasje (type og innhold)**

HDPE plastboks inneholdende 100 eller 500 harde kapsler. Et tørremiddel som inneholder sort aktivt kull og silika gel granulat ligger i flasken.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

**6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ikke aktuelt

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Frankrike

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/97/039/001/NO (100 harde kapsler pr. flaske), EU/1/97/039/002/NO (500 harde kapsler pr. flaske),

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. juni 1997.

Dato for siste fornyelse: 23 juni 2007.

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu>/.

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cystagon 150 mg harde kapsler

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver hard kapsel inneholder 150 mg cysteamin (som merkaptamin bitartrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

**3. LEGEMIDDELFORM**

Kapsel, hard

Hvite, ugjennomsiktige harde kapsler med ”CYSTAGON 150” på kapselen og ”MYLAN” på oversiden.

**4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

**4.1 Indikasjoner**

CYSTAGON er indisert for behandling av diagnostisert nefropatisk cystinose. Cysteamin reduserer cystinakkumulering i enkelte celler (for eksempel leukocytter, muskel- og leverceller) hos pasienter med nefropatisk cystinose og forsinker utviklingen av nyresvikt når behandlingen påbegynnes på et tidlig stadium.

**4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling med CYSTAGON bør initieres under oppsyn av lege som har erfaring med behandling av cystinose.

Formålet med behandlingen er å holde leukocyttcystinnivået under 1 nmol hemicystin/mg protein. Cystinnivået i hvite blodlegemer bør derfor monitoreres for å bestemme doseringen. Cystinnivået i hvite blodlegemer bør måles 5 til 6 timer etter dosering og bør kontrolleres ofte under oppstart av behandlingen (for eksempel månedlig), og hver tredje til fjerde måned når doseringen gir stabilt cystinnivå.

* *Hos barn opp til 12 års* alder bør CYSTAGON doseres på grunnlag av kroppsoverflaten (g/m2/dag). Den anbefalte dosen av CYSTAGON er 1,30 g/m2/dag av fri base fordelt på fire daglige doser.
* *For pasienter over 12 år og med kroppsvekt over 50 kg* er den anbefalte dosen av CYSTAGON 2 g/dag, fordelt på fire daglige doser.

Initiale doser bør være 1/4 til 1/6 av den forventede vedlikeholdsdosen, og økes gradvis i løpet av 4 til 6 uker for å unngå intoleranse. Dosen bør økes så lenge den tolereres og cystinnivået i leukocytter forblir > 1 nmol hemicystin/mg protein. Maksimumsdosen av CYSTAGON som er benyttet i kliniske utprøvninger er 1,95 g/m2/dag.

Bruk av høyere doser enn 1,95 g/m2/dag, anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Fordøyelsestoleranse av cysteamin bedres når legemidlet tas sammen med eller umiddelbart etter inntak av mat.

Til barn som risikerer å sette kapselen fast i halsen, omkring 6 år og yngre, bør kapslene åpnes og innholdet strøs over mat. Erfaring tilsier at mat som for eksempel melk, poteter og andre stivelsesrike stoffer synes å være passende til å blande pulveret i. Sure drikker som f.eks. appelsinjuice bør helst unngås fordi pulveret ikke løses bra og kan felle ut.

*Dialyse eller post-transplanterte pasienter:*

Erfaring viser at enkelte former for cysteamin iblant tolereres dårligere (dvs. fører til flere uønskede hendelser) hvis pasienten er på dialyse. Det anbefales å monitorere cystinnivået i leukocyttene nøye hos disse pasientene.

*Pasienter med nedsatt leverfunksjon:*

Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig; men leukocyttcystinnivået bør overvåkes.

**4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene.

Behandling med cystagon er kontraindisert under amming. CYSTAGON skal ikke brukes under graviditet, spesielt ikke i første trimester, hvis ikke strengt nødvendig (se pkt. 4.6 og pkt. 5.3), På grunn av vist teratogenitet i dyreforsøk.

CYSTAGON er kontraindisert hos pasienter som er overfølsomme for penicillamin.

**4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Behandling med CYSTAGON må påbegynnes umiddelbart etter at nefropatisk cystinose er diagnostisert for å oppnå maksimal effekt.

Nefropatisk cystinose skal være diagnostisert både klinisk og biokjemisk (måling av cystinnivået i leukocytter).

Tilfeller av Ehlers-Danlos-lignende syndrom og vaskulære forstyrrelser på albuene er blitt rapportert hos barn behandlet med høye doser av forskjellige formuleringer av cysteamin (cysteamin klorhydrat eller cysteamin eller cysteamin bitartrat) som regel over den maksimale dosen 1,95 g/m2/dag. Disse hudlesjonene var assosiert med vaskulær proliferasjon, hudstria og lesjoner i benvevet.

Det anbefales derfor å overvåke huden regelmessig og å vurdere røntgenundersøkelser av benvev etter behov. Det bør også anbefales at pasienten selv eller foreldrene undersøker huden. Hvis lignende hud- eller benforandringer oppstår, anbefales det å senke CYSTAGON-dosen.

Bruk av doser høyere enn 1,95 g/m2/dag, anbefales ikke (se pkt. 4.2 og 4.8).

Blodprøveverdiene bør overvåkes regelmessig.

Det er ikke vist at oral cysteamin forebygger avsetning av cystinkrystaller i øynene. Dersom en cysteaminoppløsning brukes med denne indikasjon, bør derfor denne behandlingen fortsette.

Til forskjell fra fosfocysteamin inneholder ikke CYSTAGON fosfat. De fleste pasienter vil allerede stå på fosfattilskudd. Dosen av disse må kanskje endres dersom CYSTAGON skal erstatte fosfocysteamin.

Hele CYSTAGON kapsler bør ikke gis til barn under ca. 6 år, på grunn av faren for at kapslene setter seg fast i halsen (se pkt. 4.2)

**4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

CYSTAGON kan gis sammen med elektrolytter og mineraltilskudd som er nødvendige for å behandle Fanconis syndrom, og også sammen med D vitaminer og tyreoideahormoner.

Indometacin og CYSTAGON har vært gitt samtidig til enkelte pasienter. Hos nyretransplanterte pasienter har behandlinger mot avstøtning vært brukt samtidig med cysteamin.

**4.6 Graviditet og amming**

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av cysteamin bitartrat hos gravide kvinner. I dyrestudier er det vist reproduksjonstoksisitet, deriblant teratogenese (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent. Konsekvensen av ubehandlet cystinose for graviditet er også ukjent. CYSTAGON skal ikke brukes under graviditet, spesielt ikke under første trimester, hvis ikke strengt nødvendig.

Hvis graviditet blir påvist eller planlegges, bør behandlingen overveies nøye og pasienten må informeres om cysteamins potensielle teratogene virkning.

Graden av utskilling av CYSTAGON i morsmelk er ukjent. Resultatene fra dyrestudier av diegivende dyremødre og nyfødte avkom (se pkt. 5.3) tilsier likevel at kvinner som behandles med CYSTAGON ikke skal amme.

**4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

CYSTAGON har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

CYSTAGON kan forårsake døsighet. Ved behandlingsstart bør ikke pasienten involvere seg i aktiviteter som kan være farlig, før legemidlets virkning på den enkelte pasient er klarlagt.

* 1. **Bivirkninger**

Omtrent 35% av pasientene kan forventes å oppleve bivirkninger. De omfatter hovedsaklig fordøyelseskanalen og sentralnervesystemet. Dersom slike bivirkninger opptrer ved begynnelsen av cysteaminbehandling, kan midlertidig seponering og deretter gradvis gjenopptagelse av behandlingen bidra til å bedre toleransen.

Oversikten under viser de bivirkningene som er rapportert. De ersortert etter organsystem og frekvens. Frekvens defineres som: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10) og mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

|  |  |
| --- | --- |
| Undersøkelser | *Vanlige*:  Unormale leverfunksjonstester |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | *Mindre vanlige*: Leukopeni |
| Nevrologiske sykdommer | *Vanlige*: Hodepine, encefalopati  *Mindre vanlige*: Søvnighet, konvulsjoner |
| Gastrointestinale sykdommer | *Svært vanlige*: Oppkast, kvalme, diaré  *Vanlige*: Abdominalsmerter, ubehagelig ånde, dyspepsi, gastroenteritt  *Mindre vanlige*: Gastrointestinalt sår |
| Sykdommer i nyre og urinveier | *Mindre vanlige*: Nefrotisk syndrom |
| Hud- og underhudssykdommer | *Vanlige*: Unormal hudlukt, utslett  *Mindre vanlige*: Forandringer i hårfarge, hudstria, skjør hud (molluskoid pseudotumor på albuen) |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | *Mindre vanlige*: unormal ledd utstrekning  (hyperekstensjon av ledd), smerte i bena, genu valgum, osteopeni, kompresjonsfrakturer, skoliose |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | *Svært vanlige*: Anoreksi |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet | *Svært vanlige*: Sløvhet, pyreksi  *Vanlige*: Asteni |
| Forstyrrelser i immunsystemet | *Mindre vanlige*: Anafylaktisk reaksjon |
| Psykiatriske lidelser | *Mindre vanlige*: Nervøsitet, hallusinasjoner |

Det er rapportert tilfeller av nefrotisk syndrom innen slutten av de 6 første terapimånedene med gradvis bedring etter avbrytelse av behandlingen. I noen tilfeller viste histologi en membranøs glomerulonefritt i nyreallograft og hypersensivitiv interstitiell nefritt.

Tilfeller av Ehlers-Danlos-lignende syndrom og vaskulære forstyrrelser på albuene er rapportert hos barn kronisk behandlet med høye doser av forskjellige formuleringer av cysteamin (cysteamin klorhydrat eller cysteamin eller cysteamin bitartrat) som regel over den maksimale dosen 1,95 g/m2/dag.

I noen tilfeller ble hudlesjonene assosiert med vaskulær proliferasjon, hudstria og lesjoner i benvevet som først ble oppdaget ved røntgenundersøkelse. Rapporterte bensykdommer omfattet genu valgum, smerte i bena og hyperekstensjon av ledd, osteopeni, kompresjonsfrakturer og skoliose.

I de tilfellene hvor histopatologisk undersøkelse av huden ble utført, indikerte resultatene angioendoteliomatose.

En pasient døde senere av akutt cerebral iskemi med utpreget vaskulopati.

Hos noen pasienter gikk hudlesjonene på albuene tilbake etter dosereduksjon av CYSTAGON.

Det har blitt foreslått at virkningsmekanismen for cysteamin er å påvirke kryssbindingen av kollagenfibre (se pkt 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Overdosering**

Overdose av cysteamin kan forårsake tiltagende sløvhet.

I tilfelle overdose, bør åndedretts- og hjerte/karsystem gis . Det finnes ingen kjent antidot. Det er ikke kjent om cysteamin lar seg fjerne ved hemodialyse.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler til fordøyelsesorganer og stoffskifte. ATC-kode: A16AA04.

Friske individer har cystinnivåer i hvite blodlegemer på <0,2 nmol hemicystin/mg protein og pasienter som er heterozygote for cystinose har vanligvis under 1 nmol hemicystin/mg protein. Pasienter med nefropatisk cystinose har forhøyede verdier av cystin i hvite blodlegemer på over 2 nmol hemicystin/mg protein.

Cysteamin reagerer med cystin og danner det sammensatte disulfid av cysteamin og cystein, samt cystein. Det sammensatte disulfid føres så ut av lysosomene ved hjelp av et intakt lysintransportsystem. Reduksjonen i leukocyttcystinnivået korrelerer med cysteaminkonsentrasjonen i plasma i løpet av de seks påfølgende timer etter CYSTAGON-administrasjon. Leukocyttcystinnivået når minimum (gjenmomsnittsverdi (±SD): 1,8 ± 0,8 timer) litt senere enn makskonsentrasjonen av cysteamin i plasma (gjenmomsnittsverdi (±SD): 1,4 ± 0,4 timer) og går tilbake til baseline nivået når cysteaminkonsentrasjonen i plasma avtar 6 timer etter dosering.

I en klinisk studie var baseline nivået av cystin i hvite blodlegemer på 3,73 (fra 0.13 til 19.8) nmol hemicystin/mg protein, og ble vedlikeholdt på et nivå nær 1 nmol hemicystin/mg protein med cysteamin i et doseområde mellom 1,3 og 1,95 g/m2/dag.

I en tidligere studie ble 94 barn med nefropatiske cystinose behandlet med økende doser cysteamin for å oppnå et cystinnivå i hvite blodlegemer på lavere enn 2 nmol hemicystin/mg protein 5 til 6 timer etter dosering, og resultatene ble sammenlignet med en historisk kontrollgruppe på 17 barn som fikk placebo. Primære effektivitetsmål var serumkreatinin, beregnet kreatinin-clearance, samt vekst (høyde). Gjennomsnittlige cystinnivå i hvite blodlegemer som ble oppnådd under behandlingen var 1,7 ± 0,2 nmol hemicystin/mg protein. Blant cysteaminpasientene ble glomerulusfunksjonen opprettholdt over tid. Pasienter som fikk placebo hadde derimot en gradvis økning i serum-kreatinin. Pasienter som stod på behandlingen opprettholdt veksten sammenlignet med ubehandlede pasienter. Imidlertid økte ikke veksthastigheten nok til at pasientene kunne nå igjen det normale for sin aldersgruppe. Tubulær funksjon i nyrene ble ikke påvirket av behandlingen. Det er vist tilsvarende resultater i to andre studier.

I alle studiene var pasientens behandlingsrespons bedre dersom behandlingen startet i tidlig alder med god nyrefunksjon.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Etter en enkel dose oral dose cysteamin bitartrat tilsvarende 1,05 g cysteamin fri base hos friske frivillige, er de gjennomsnittlige (± SD) verdier for tid til maksimal konsentrasjon og maksimal plasmakonsentrasjon henholdsvis 1,4 (±0,5) timer og 4,0 (±1,0) μg/ml. Ved steady state er disse verdiene henholdsvis 1,4 (±0,4) timer og 2,6 (±0,9) μg/ml, etter en dose fra 225 til 550 mg.

Cysteamin bitartrat (CYSTAGON) er bioekvivalent med cysteamin hydroklorid og fosfocysteamin.

*In vitro* plasma protein binding av cysteamin, som for det meste er til albumin, er uavhengig av plasmakonsentrasjonen av legemidlet i det terapeutiske området, med en gjennomsnittsverdi (±SD) på 54,1% (±1,5). Plasmaproteinbindingen i hos pasienter ved steady state er tilsvarende: 53,1% (±3,6) og 51,1% (±4,5) etter henholdsvis 1,5 og 6 timer etter dosering.

I en farmakokinetisk studie som ble utført i 24 friske frivillige forsøkspersoner over 24 timer var gjennomsnittsestimatet (±SD) for terminal halveringstid 4,8 (±1,8) timer.

Utskillelsen av uendret cysteamin i urinen lå mellom 0,3% og 1,7% av den totale daglige dosen hos fire pasienter; størsteparten av cysteamin blir utskilt som sulfat.

Svært begrensede data antyder at farmakokinetiske parametre for cysteamin ikke modifiseres i betydelig grad -i pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Det foreligger ikke data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

**5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Gentoksisitetsstudier er gjennomført: Selv om det i publiserte studier av cystea min er påvist kromosomavvik i kulturer av eukaryotiske cellelinjer, er det ikke påvist verken mutagene effekter ved Ames test - eller klastogene effekter ved mikronukleus test på mus i spesifikke studier med cysteamin bitartrat.

Reproduksjonsstudier har vist embryoføtal toksisk effekt (resorpsjon og tap etter implantasjon) hos rotter ved en dose på 100 mg/kg/dag og hos kaniner som fikk 50 mg/kg/dag. Teratogen effekt er beskrevet i rotter når cysteamin er administrert i løpet av den organdannende periode ved en dosering på 100 mg/kg/dag. Dette er ekvivalent med 0,6 g/m2/dag i rotte, som er mindre enn halvparten av den anbefalte vedlikeholdsdosen av cysteamin, dvs. 1,30 g/m2/dag. Redusert fertilitet ble observert i rotter ved 375 mg/kg/dag, og kroppsvektsøkning ble forsinket ved denne dosen. Ved denne dosen ble også vektøkning samt overlevelse av avkom under amming redusert. Høye doser cysteamin svekker evnen hos diegivende dyremødre til å gi avkommet mat. Enkeltdoser av legemidlet hemmet prolaktinutskillelse hos dyr. Cysteaminadministrasjon hos nyfødte rotter induserte katarakt.

Høye doser av cysteamin, gitt enten oralt eller parenteralt, gir duodenalsår i rotter og mus, men ikke hos aper. Forsøksbehandling med legemidlet forårsaker somastatinmangel i flere dyrearter. Det er ikke kjent hvilke konsekvenser dette kan ha for klinisk bruk av legemidlet.

Det har ikke vært gjennomført karsinogenese-studier med CYSTAGON.

**6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

**6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Kapselinnhold:

Mikrokrystallinsk cellulose,

pregelatinert stivelse,

magnesium stearat/natrium laurylsulfat,

kolloidal vannfri silika,

krysskarmellosenatrium

Kapselskall:

gelatin,

titandioksid,

svart blekk på harde kapsler inneholdende E172

**6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

**6.3 Holdbarhet**

2 år.

**6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 oC.

Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot lys og fuktighet.

**6.5 Emballasje (type og innhold)**

HDPE flaske inneholdende 100 eller 500 harde kapsler. Et tørremiddel som inneholder sort aktivt kull og silika gel granulat ligger i flasken.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

**6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ikke aktuelt

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Frankrike

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/97/039/003/NO (100 harde kapsler pr. flaske), EU/1/97/039/004/NO (500 harde kapsler pr. flaske),

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. juni 1997.

Dato for siste fornyelse: 23 juni 2007.

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu>/.

**VEDLEGG II**

**A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE**

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

1. **TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Frankrike

eller

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30, rue des Peupliers

F-92000 Nanterre

Frankrike

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

1. **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

1. **ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

* **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

* **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

**VEDLEGG III**

**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

**A. MERKING**

|  |
| --- |
| **OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**  **YTRE EMBALLASJE CYSTAGON 50 mg x 100 harde kapsler**  **YTRE EMBALLASJE CYSTAGON 50 mg x 500 harde kapsler** |

|  |
| --- |
| **1. LEGEMIDLETS NAVN** |

CYSTAGON 50 mg harde kapsler

Cysteamin

|  |
| --- |
| **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)** |

Hver hard kapsel inneholder 50 mg cysteamin (som merkaptamin bitartrat).

|  |
| --- |
| **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER** |

|  |
| --- |
| **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)** |

100 harde kapsler (med tørremiddel i flasken)

500 harde kapsler (med tørremiddel i flasken)

|  |
| --- |
| **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)** |

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

|  |
| --- |
| **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN** |

Oppbevares utilgjengelig for barn.

|  |
| --- |
| **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER** |

|  |
| --- |
| **8. UTLØPSDATO** |

Utløpsdato {MM/ÅÅÅÅ}

|  |
| --- |
| **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER** |

Oppbevares ved høyst 25 oC

Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot lys og fuktighet

|  |
| --- |
| **10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL** |

|  |
| --- |
| **11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN** |

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Frankrike

|  |
| --- |
| **12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)** |

EU/1/97/039/001/NO – 100 harde kapsler

EU/1/97/039/002/NO – 500 harde kapsler

|  |
| --- |
| **13. PRODUKSJONSNUMMER** |

Batch {nummer}

|  |
| --- |
| **14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING** |

Reseptpliktig legemiddel.

|  |
| --- |
| **15. BRUKSANVISNING** |

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cystagon 50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**  **YTRE EMBALLASJE CYSTAGON 150 mg x 100 harde kapsler**  **YTRE EMBALLASJE CYSTAGON 150 mg x 500 harde kapsler** |

|  |
| --- |
| **1. LEGEMIDLETS NAVN** |

CYSTAGON 150 mg harde kapsler

Cysteamin

|  |
| --- |
| **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)** |

Hver hard kapsel inneholder 150 mg cysteamin (som merkaptamin bitartrat).

|  |
| --- |
| **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER** |

|  |
| --- |
| **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)** |

100 harde kapsler (med tørremiddel i flasken)

500 harde kapsler (med tørremiddel i flasken)

|  |
| --- |
| **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)** |

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

|  |
| --- |
| **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN** |

Oppbevares utilgjengelig for barn.

|  |
| --- |
| **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER** |

|  |
| --- |
| **8. UTLØPSDATO** |

Utløpsdato {MM/ÅÅÅÅ}

|  |
| --- |
| **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER** |

Oppbevares ved høyst 25 oC

Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot lys og fuktighet

|  |
| --- |
| **10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL** |

|  |
| --- |
| **11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN** |

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Frankrike

|  |
| --- |
| **12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)** |

EU/1/97/039/003/NO – 100 harde kapsler

EU/1/97/039/004/NO – 500 harde kapsler

|  |
| --- |
| **13. PRODUKSJONSNUMMER** |

Batch {nummer}

|  |
| --- |
| **14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING** |

Reseptpliktig legemiddel.

|  |
| --- |
| **15. BRUKSANVISNING** |

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cystagon 150 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**  **INDRE EMBALLASJE CYSTAGON 50 mg x 100 harde kapsler**  **INDRE EMBALLASJE CYSTAGON 50 mg x 500 harde kapsler** |

|  |
| --- |
| **1. LEGEMIDLETS NAVN** |

CYSTAGON 50 mg harde kapsler

Cysteamin

|  |
| --- |
| **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)** |

Hver hard kapsel inneholder 50 mg cysteamin (som merkaptamin bitartrat).

|  |
| --- |
| **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER** |

|  |
| --- |
| **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)** |

100 harde kapsler (med tørremiddel i flasken)

500 harde kapsler (med tørremiddel i flasken)

|  |
| --- |
| **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)** |

Oral bruk

|  |
| --- |
| **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN** |

Oppbevares utilgjengelig for barn.

|  |
| --- |
| **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER** |

|  |
| --- |
| **8. UTLØPSDATO** |

Utløpsdato {MM/ÅÅÅÅ}

|  |
| --- |
| **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER** |

Oppbevares ved høyst 25 oC

Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot lys og fuktighet

|  |
| --- |
| **10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL** |

|  |
| --- |
| **11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN** |

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Frankrike

|  |
| --- |
| **12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)** |

EU/1/97/039/001/NO – 100 harde kapsler

EU/1/97/039/002/NO – 500 harde kapsler

|  |
| --- |
| **13. PRODUKSJONSNUMMER** |

Batch {nummer}

|  |
| --- |
| **14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING** |

Reseptpliktig legemiddel.

|  |
| --- |
| **15. BRUKSANVISNING** |

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**  **INDRE EMBALLASJE CYSTAGON 150 mg x 100 harde kapsler**  **INDRE EMBALLASJE CYSTAGON 150 mg x 500 harde kapsler** |

|  |
| --- |
| **1. LEGEMIDLETS NAVN** |

CYSTAGON 150 mg harde kapsler

Cysteamin

|  |
| --- |
| **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)** |

Hver hard kapsel inneholder 150 mg cysteamin (som merkaptamin bitartrat).

|  |
| --- |
| **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER** |

|  |
| --- |
| **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)** |

100 harde kapsler (med tørremiddel i flasken)

500 harde kapsler (med tørremiddel i flasken)

|  |
| --- |
| **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)** |

Oral bruk

|  |
| --- |
| **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN** |

Oppbevares utilgjengelig for barn.

|  |
| --- |
| **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER** |

|  |
| --- |
| **8. UTLØPSDATO** |

Utløpsdato {MM/ÅÅÅÅ}

|  |
| --- |
| **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER** |

Oppbevares ved høyst 25 oC

Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot lys og fuktighet

|  |
| --- |
| **10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL** |

|  |
| --- |
| **11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN** |

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Frankrike

|  |
| --- |
| **12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)** |

EU/1/97/039/003/NO – 100 harde kapsler

EU/1/97/039/004/NO – 500 harde kapsler

|  |
| --- |
| **13. PRODUKSJONSNUMMER** |

Batch {nummer}

|  |
| --- |
| **14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING** |

Reseptpliktig legemiddel.

|  |
| --- |
| **15. BRUKSANVISNING** |

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:

SN:

NN:

**B. PAKNINGSVEDLEGG**

**PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN**

**CYSTAGON 50 mg harde kapsler**

**CYSTAGON 150 mg harde kapsler**

Cysteamin bitartrat (merkaptamin bitartrat)

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.**

1. Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
2. Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
3. Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
4. Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva CYSTAGON er, og hva det brukes mot

2. Hva du må ta hensyn til før du bruker CYSTAGON

3. Hvordan du bruker CYSTAGON

4. Mulige bivirkninger

5. Hvordan du oppbevarer CYSTAGON

6. Ytterligere informasjon

**1. HVA CYSTAGON ER, OG HVA DET BRUKES MOT**

Cystinose er en metabolsk sykdom som kalles ’nefropatisk cystinose’ som kjennetegnes ved en unormal opphopning av aminosyren cystin i forskjellige organer i kroppen som nyre, øye, muskel, bukspyttkjertel og hjerne. Cystinopphopning fører til nyreskade og utskillelse av overskudd av sukker, proteiner og elektrolytter. Forskjellige organer påvirkes ved forskjellige aldre.

CYSTAGON forskrives til behandling av denne sjeldne, arvelige lidelsen. CYSTAGON er et legemiddel som reagerer med cystin slik at cystinnivået inne i cellene reduseres.

**2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER CYSTAGON**

**Bruk ikke CYSTAGON**

- hvis du -eller barnet ditt- er allergisk (overfølsom) overfor cysteamin bitartrat eller penicillamin eller et av de andre innholdsstoffene i CYSTAGON.

- hvis du er gravid. Dette er spesielt relevant gjennom første trimester.

- dersom du ammer.

**Vis forsiktighet ved bruk av CYSTAGON:**

- Når sykdommen din eller til barnet ditt er bekreftet ved måling av leukocytt cystin må behandlingen med CYSTAGON startes opp så fort som mulig.

1. Noen tilfeller av hudforandringer på albuen i form av små harde kuler er rapportert hos barn behandlet med høye doser av forskjellige cysteamin-produkter. Disse forandringer var forbundet med furer i huden og forandringer i benvevet som benbrudd og misdannelser i benet, samt unormale leddbevegelser (”løse” ledd).

Legen din bør regelmessig sørge for fysiske undersøkelser samt røntgenundersøkelser av hud og benvev for å kontrollere effektene av legemidlet. Det anbefales at du undersøker din egen eller ditt barns hud. Hvis du oppdager hud- eller skjelettforandringer bør du kontakte legen din omgående.

- Legen din kan kreve regelmessig kontroll av antall blodceller.

1. Det er ikke påvist CYSTAGON forhindrer opphopning av cystinkrystaller i øynene. Dersom en cysteaminoppløsning har vært forskrevet til dette bruk, bør denne behandlingen fortsette.
2. Til forskjell fra fosfocysteamin, et annet virkestoff som ligner cysteamin bitartrat, inneholder ikke CYSTAGON fosfat. Det kan hende du allerede tar fosfattilskudd. Dosen av disse må kanskje endres dersom CYSTAGON skal erstatte fosfocysteamin.
3. For å unngå risiko for aspirasjon i lungene bør kapslene ikke gis til barn under omtrent seks års alder.

**Bruk av andre legemidler sammen med CYSTAGON**

Rådfør deg alltid med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

**Inntak av CYSTAGON sammen med mat og drikke**

Til barn under omkring seks års alder, kan den harde kapselen åpnes og innholdet strøs på mat (for eksempel melk, poteter eller stivelseholdig mat) eller blandes ut i spebarnmat. Tilsett det ikke til syrlige drikker som for eksempel appelsin juice. Snakk med legen for å få nøyaktige instruksjoner.

**Graviditet og amming**

Du bør ikke bruke CYSTAGON dersom du er gravid. Rådfør deg med lege dersom du har tenkt å bli gravid.

CYSTAGON skal ikke brukes under ammeperioder.

**Bilkjøring og bruk av maskiner**

CYSTAGON kan forårsake døsighet. Når behandlingen begynner bør ikke du eller ditt barn delta i potensielt farlige aktiviteter før virkningen av legemidlet er godt kjent.

**3. HVORDAN DU BRUKER CYSTAGON**

Bruk alltid CYSTAGON slik legen din eller barnet ditt sin lege, har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Dosen av CYSTAGON som er skrevet ut til deg eller barnet ditt er avhengig av din egen alder og vekt eller alderen og vekten til barnet ditt.

For barn opp til 12 års alder vil doseringen ta utgangspunkt i kroppsstørrelsen (arealet av kroppsoverflaten). Den vanlige dosen er 1,30 g/m2 kroppsoverflate daglig.

For pasienter over 12 år og over 50 kg er den vanlige dosen 2 g/dag.

Den vanlige dosen bør aldri overskride 1,95 g/m2/dag.

CYSTAGON skal tas eller gis bare gjennom munnen og nøyaktig slik som din eller ditt barns lege har anvist. For at CYSTAGON skal virke på riktig måte må du gjøre følgende:

* Følge nøye legens anvisninger. Ikke øk eller senk medisindosen uten at legen har godkjent dette.
* Harde kapsler bør ikke gis til barn som er under omtrent seks års alder fordi de kanskje ikke er i stand til å svelge dem og derfor kan miste pusten. Til disse barna kan kapslene åpnes og innholdet strøs på mat (for eksempel melk, poteter eller stivelsesholdig mat) eller blandes ut i spebarnblandinger. Ikke tilsett medisinen til syrlige drikker som for eksempel appelsinjuice. Rådfør deg med legen for å få nøyaktige anvisninger.
* Din eller ditt barns medisinske behandling kan i tillegg til CYSTAGON også omfatte ett eller flere tilskudd for å erstatte viktige elektrolytter som utskilles gjennom nyrene. Det er viktige at disse tilskuddene tas eller blir gitt nøyaktig som anvist. Hvis flere doser av tilskuddene ikke tas eller man føler tiltagende svakhet eller døsighet, bør du kontakte legen for å få veiledning.
* Det er nødvendig å ta regelmessige blodprøver for å måle cystinnivået i de hvite blodlegemene for a fastsette riktig dose CYSTAGON. Din eller ditt barns lege vil ordne med at disse blodprøvene tas. Det er også nødvendig å ta regelmessige blod- og urinprøver for å måle nivåene av viktige elektrolytter i kroppen, for at legen skal kunne justere dosene på disse tilskuddene.

CYSTAGON bør tas 4 ganger daglig, hver 6. time, helst sammen med eller like etter et måltid. Det er viktig å ta dosen så nær hver 6. time som mulig.

Behandling med CYSTAGON er livslang, og skal følge legens anvisninger.

**Dersom du tar for mye av CYSTAGON:**

Du bør kontakte din eller ditt barns lege, eller legevakten snarest dersom det er tatt mer medisin enn foreskrevet, eller dersom det utvikler seg døsighet.

**Dersom du har glemt å ta CYSTAGON:**

Dersom en dose blir glemt, bør den tas så fort som mulig. Hvis det er mindre enn to timer til neste dose, bør du imidlertid hoppe over den glemte dosen, og så fortsette etter vanlig doseringsplan. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

**4. MULIGE BIVIRKNINGER**

Som alle legemidler kan CYSTAGON forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

CYSTAGON kan hos noen pasienter føre til døsighet eller til mindre oppmerksomhet enn vanlig. Pass på at du er kjent med hvordan du eller ditt barn reagerer på medisinen før du gjør noe som kan bli farlig dersom man ikke er oppmerksom.

Følgende bivirkninger er rapportert som følger: Svært vanlige (oppstår hos minst en av 10 pasienter), vanlige (oppstår hos minst en av 100 pasienter), mindre vanlige (oppstår hos minst en av 1000 pasienter), sjeldne (oppstår hos minst en av 10 000 pasienter), svært sjeldne (oppstår hos minst en av 100 000 pasienter).

* Svært vanlige: oppkast, kvalme, diaré, manglende matlyst, feber og følelse av å sovne.
* Vanlige: magesmerter og ubehag, ubehagelig ånde og kroppslukt, hudutslett, gastroenteritt, utmattelse, hodepine, encefalopati (hjernesykdom) og unormale leverfunksjonstester.
* Mindre vanlige: hudfurer, hudforandringer (små harde klumper på albuene), unormale leddbevegelser (”løse” ledd), smerte i bena, benbrudd, skoliose (ikke rett ryggsøyle), benmisdannelser og benskjørhet, misfarging av håret, alvorlig allergisk reaksjon, døsighet, anfall, nervøsitet, hallusinasjoner, nedsatt antall hvite blodlegemer, gastrointestinalt sår i form av blødninger i tarmkanalen og virkninger på nyre i form av hovne ekstremiteter og vektøkning.

Da noen av disse bivirkningene er alvorlige, skal du be din lege eller ditt barns lege forklare varseltegnene på disse bivirkningene.

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

**5. HVORDAN DU OPPBEVARER CYSTAGON**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke CYSTAGON etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 oC og hold beholderen tett lukket for å beskytte mot lys og fuktighet.

1. **YTTERLIGERE INFORMASJON**

**Sammensetning av CYSTAGON**

- Virkestoff er cysteamin bitartrat (merkaptamin bitartrat). Hver hard kapsel med CYSTAGON 50 mg inneholder cysteamin (som merkaptamin bitartrat). Hver hard kapsel med CYSTAGON 150 mg inneholder cysteamin (som merkaptamin bitartrat).

- Hjelpestoffer er mikrokrystallinsk cellulose, pregelatinert stivelse, magnesium stearat/natrium laurylsulfat, kolloidal vannfri silika, krysskarmellosenatrium, kapselskall: gelatin, titandioksid, svart blekk på harde kapsler (E172)

**Hvordan CYSTAGON ser ut og innholdet i pakningen**

Harde kapsler

- CYSTAGON 50 mg: Hvite, ugjennomsiktige harde kapsler med ”CYSTA 50” på kapselen og ”MYLAN” på oversiden. Flasker med 100 eller 500 harde kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

- CYSTAGON 150 mg: Hvite, ugjennomsiktige harde kapsler med ”CYSTAGON 150” på kapselen og ”MYLAN” på oversiden. Flasker med 100 eller 500 harde kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

**Innehaver av markedsføringstillatelse**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Frankrike

**Tilvirker**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Frankrike

eller

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30, rue des Peupliers

F-92000 Nanterre

Frankrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu