

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CYSTAGON 150 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 150 mg Cysteamin (als Mercaptaminbitartrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Weiß, opake Hartkapseln, beschriftet mit CYSTAGON 150 auf dem Kapselunterteil und MYLAN auf dem Kapseloberteil.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

CYSTAGON ist zur Behandlung der nachgewiesenen nephropathischen Cystinose bei Kindern und Erwachsenen indiziert. Cysteamin bremst die Anhäufung von Cystin in bestimmten Zellen (z. B. Leukozyten, Muskel- und Leberzellen) bei Patienten mit nephropathischer Cystinose; bei frühzeitigem Behandlungsbeginn verzögert CYSTAGON die Entstehung eines Nierenversagens.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Einleitung der CYSTAGON-Therapie sollte unter der Kontrolle eines Arztes erfolgen, der über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit nephropathischer Cystinose verfügt.

Das therapeutische Ziel besteht darin, den Cystingehalt der Leukozyten unter 1 nmol Hemicystin/mg Protein zu halten. Der Cystingehalt der Leukozyten muß regelmäßig gemessen werden, um die Dosierung optimal anzupassen. Der leukozytäre Cystingehalt sollte 5–6 Stunden nach Verabreichung der CYSTAGON-Verabreichung bestimmt und in der Anfangsphase der Therapie häufig kontrolliert werden (z. B. monatlich); sobald eine stabile Dosierung ermittelt wurde, kann die Bestimmung alle 3–4 Monate erfolgen.

- **Bei Kindern bis zu 12 Jahren** muss CYSTAGON auf Basis der Körperoberfläche ( $\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ ) dosiert werden. Die empfohlene Dosierung beträgt  $1,30 \text{ g}/\text{m}^2/\text{Tag}$  der freien Cysteamin-Base, verteilt auf 4 Tagesgaben.
- **Bei Patienten über 12 Jahren und mit einem Körpergewicht über 50 kg** wird eine Dosierung von  $2 \text{ g}/\text{Tag}$  empfohlen, verteilt auf 4 Tagesgaben.

Zu Therapiebeginn sollte die Dosierung  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{2}$  der erwarteten Erhaltungsdosis betragen und anschließend über einen Zeitraum von 4–6 Wochen erhöht werden, um Unverträglichkeitsreaktionen zu vermeiden. Die Dosis sollte erhöht werden, wenn der Patient das Arzneimittel gut verträgt und der Cystingehalt der Leukozyten weiterhin über 1 nmol Hemicystin/mg Protein liegt; die maximale CYSTAGON-Dosierung, die in klinischen Studien verwendet wurde, beträgt  $1,95 \text{ g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ .

Die Anwendung höherer Dosen als  $1,95 \text{ g}/\text{m}^2/\text{Tag}$  wird nicht empfohlen (vergl. Abschnitt 4.4).

Die Magen-Darm-Verträglichkeit von Cysteamin ist besser, wenn das Arzneimittel während oder unmittelbar nach der Aufnahme von Nahrung eingenommen wird.

Bei Kindern im Alter bis zu sechs Jahren, bei denen ein Aspirationsrisiko besteht, werden die Hartkapseln geöffnet und der Inhalt über die Nahrung gestreut. Erfahrungsgemäß sind Lebensmittel wie Milch und Kartoffeln sowie andere stärkehaltige Produkte gut geeignet, um mit dem Pulver vermischt zu werden. Säurehaltige Getränke wie z. B. Orangensaft sollten dagegen vermieden werden, da sich das Pulver in ihnen schlecht löst und ausfallen kann.

### *Hämodialyse-Patienten und transplantierte Patienten:*

Gelegentlich wurde festgestellt, daß Dialyse-Patienten bestimmte Cysteamin-Formen weniger gut vertragen (d. h. es treten mehr Nebenwirkungen auf). Bei diesen Patienten ist eine engmaschigere Kontrolle des leukozytären Cystingehalts erforderlich.

### *Patienten mit Leberinsuffizienz:*

Bei diesen Patienten ist in der Regel keine Dosisanpassung erforderlich. Der leukozytäre Cystingehalt sollte jedoch regelmäßig kontrolliert werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Die Verwendung von CYSTAGON ist während der Stillzeit kontraindiziert. Da CYSTAGON im Tier teratogen ist, sollte CYSTAGON nicht in der Schwangerschaft, vor allem nicht während des ersten Trimesters, verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (siehe Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3).

CYSTAGON ist bei Patienten kontraindiziert, die gegenüber Penicillamin eine Überempfindlichkeit entwickelt haben.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die CYSTAGON-Therapie muss unmittelbar nach Bestätigung der Diagnose einer nephropathischen Cystinose beginnen, damit eine maximale therapeutische Wirksamkeit erreicht wird.

Diese Diagnose muss sowohl klinisch als auch klinisch-chemisch (Messung des Cystingehalts der Leukozyten) gesichert sein.

Bei Kindern wurde unter einer Behandlung mit hohen Dosen von unterschiedlichen Cysteamin-Präparaten (Cysteaminchlorhydrat oder Cystamin oder Cysteaminbitartrat), die meist die maximale Tagesdosis von  $1,95 \text{ g}/\text{m}^2$  überschritten, über das Auftreten eines Syndroms ähnlich dem Ehlers-Danlos-Syndrom und Gefäßstörungen im Bereich der Ellbogen berichtet. Diese Hautläsionen waren mit vaskulärer Proliferation, Hautstreifen und Knochenläsionen assoziiert.

Es wird deshalb empfohlen, regelmäßige Hautuntersuchungen durchzuführen und bei Bedarf Röntgenkontrollen der Knochen

in Erwägung zu ziehen. Zudem ist den Patienten oder den Eltern zu raten, die Haut immer wieder selbst zu untersuchen. Sollten ähnliche Haut- oder Knochenanomalien auftreten, empfiehlt sich eine Reduzierung der CYSTAGON-Dosis.

Die Anwendung höherer Dosen als  $1,95 \text{ g}/\text{m}^2/\text{Tag}$  wird nicht empfohlen (vergl. Abschnitt 4.2. und 4.8).

Es sollten regelmäßige Kontrollen des Blutbildes durchgeführt werden.

Bislang wurde nicht nachgewiesen, dass oral verabreichtes Cysteamin die Anreicherung von Cystinkristallen im Auge verhindert. Daher sollten Patienten, die zu diesem Zwecke Cysteamin-haltige Augenlösungen erhalten, diese weiterverwenden.

Im Gegensatz zu Phosphocysteamin enthält CYSTAGON kein Phosphat. Die meisten Patienten erhalten Phosphat-Supplemente; die Dosierung dieser Supplemente muss unter Umständen geändert werden, wenn Phosphocysteamin durch CYSTAGON ersetzt wird.

Kinder unter sechs Jahren dürfen wegen der Aspirationsgefahr keine intakten CYSTAGON Hartkapseln erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

CYSTAGON kann in Kombination mit den zur Behandlung des Fanconi-Syndroms erforderlichen Elektrolyt- und Mineralstoffsupplementen sowie mit Vitamin D und Schilddrüsenhormonen gegeben werden. Indomethacin und CYSTAGON wurden bei einigen Patienten gleichzeitig verabreicht. Bei nierentransplantierten Patienten wurden Behandlungen gegen die Abstoßung des Transplantats bei gleichzeitiger Anwendung von Cysteamin eingesetzt.

### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Verwendung von Cysteaminbitartrat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität einschließlich Teratogenität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Die Auswirkung einer unbehandelten Cystinose auf die Schwangerschaft ist ebenfalls nicht bekannt. Aus diesem Grund sollte CYSTAGON nicht in der Schwangerschaft, vor allem nicht während des ersten Trimesters, verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Wenn eine Schwangerschaft diagnostiziert wird oder geplant ist, sollte die Therapie sorgfältig überdacht werden, und die Patientin muss über das mit der Einnahme von Cysteamin verbundene teratogene Risiko aufgeklärt werden.

Es ist nicht bekannt, ob CYSTAGON mit der humanen Muttermilch ausgeschieden wird. Aufgrund der Resultate von tierexperimentellen Studien an säugenden Muttertieren und neugeborenen Jungtieren (siehe Abschnitt 5.3) ist das Stillen bei Frauen, die mit

# CYSTAGON 150 mg Hartkapseln

CYSTAGON behandelt werden, kontraindiziert.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

CYSTAGON hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. CYSTAGON kann zu Schläfrigkeit führen. Zu Beginn der Behandlung sollten die Patienten solange keine potentiell gefährlichen Tätigkeiten verrichten, bis bekannt ist, welches ihre individuellen Reaktionen auf das Arzneimittel sind.

## 4.8 Nebenwirkungen

Es kann davon ausgegangen werden, dass bei ca. 35% der Patienten Nebenwirkungen auftreten. Diese betreffen in der Hauptsache den Verdauungstrakt und das zentrale Nervensystem. Wenn diese Nebenwirkungen zu Beginn der Cysteamin-Therapie auftreten, kann die Verträglichkeit unter Umständen verbessert werden, indem die Behandlung vorübergehend abgesetzt und anschließend schrittweise wieder aufgenommen wird.

Bekannte unerwünschte Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle nach Organsystemklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit wird wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $\leq 1/10$ ) und gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

Berichtet wurde über Fälle von nephrotischem Syndrom, die innerhalb von sechs Monaten nach Beginn der Therapie auftraten und die sich nach Abbruch der Behandlung fortschreitend erholten. In einigen Fällen zeigten histologische Untersuchungen eine membranöse Glomerulonephritis des Nierentransplantats und eine allergische interstitielle Nephritis.

Bei Kindern, die eine chronische Behandlung mit hohen Dosen von unterschiedlichen Cysteamin-Präparaten (Cysteaminchlorhydrat oder Cystamin oder Cysteaminbitartrat) erhielten, die meist die maximale Tagesdosis von  $1,95 \text{ g/m}^2$  überschritten, wurde über das Auftreten eines Syndroms ähnlich dem Ehlers-Danlos-Syndrom sowie Gefäßstörungen im Bereich der Ellbogen berichtet.

In einigen Fällen waren diese Hautläsionen mit vaskulärer Proliferation, Hautstreifen und Knochenläsionen assoziiert, die erstmals bei einer Röntgenuntersuchung auftraten. Bei den berichteten Knochenkrankheiten handelte es sich um X-Beine, Beinschmerzen und Überstreckung der Gelenke sowie Osteopenie, Kompressionsfrakturen und Skoliose.

In den Fällen, in denen eine histopathologische Untersuchung der Haut vorgenommen wurde, ließen die Ergebnisse auf eine Angioendotheliomatose schließen.

Ein Patient verstarb anschließend an den Folgen einer akuten Zerebralschämie mit ausgeprägter Vaskulopathie.

Untersuchungen	<b>Häufig:</b> Abnormale Leberfunktionstests
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<b>Gelegentlich:</b> Leukopenie
Erkrankungen des Nervensystems	<b>Häufig:</b> Kopfschmerzen, Enzephalopathie <b>Gelegentlich:</b> Somnolenz, Krampfanfälle
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	<b>Sehr häufig:</b> Erbrechen, Übelkeit, Durchfall <b>Häufig:</b> Bauchschmerzen, Atemgeruch, Dyspepsie, Gastroenteritis <b>Gelegentlich:</b> Gastrointestinale Ulzerationen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<b>Gelegentlich:</b> Nephrotisches Syndrom
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<b>Häufig:</b> Abnormaler Körpergeruch, Hautausschlag <b>Gelegentlich:</b> Veränderung der Haarfarbe, Hautstreifen, Sprödigkeit der Haut (molluskoider Pseudotumor im Bereich der Ellbogen)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	<b>Gelegentlich:</b> Gelenk-Überstreckung, Beinschmerzen, X-Bein, Osteopenie, Kompressionsfraktur, Skoliose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<b>Sehr häufig:</b> Anorexie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<b>Sehr häufig:</b> Lethargie, Pyrexie <b>Häufig:</b> Asthenie
Erkrankungen des Immunsystems	<b>Gelegentlich:</b> Anaphylaktische Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen	<b>Gelegentlich:</b> Nervosität, Halluzinationen

Bei einigen Patienten bildeten sich die Hautläsionen an den Ellbogen nach einer Reduktion der CYSTAGON-Dosis zurück. Für Cysteamin wird ein Wirkungsmechanismus postuliert, der in die Vernetzung der Kollagenfasern eingreift (siehe Abschnitt 4.4).

## 4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung von Cysteamin kann es zu progressiver Lethargie kommen.

Im Falle einer Überdosierung, ist eine entsprechende Überwachung bzw. Unterstützung von Atmung und Herz-Kreislauf-System erforderlich. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Es ist nicht bekannt, ob Cysteamin durch Hämodialyse aus dem Körper eliminiert werden kann.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Therapeutika für Verdauungstrakt und Stoffwechsel, ATC-Code: A16AA04.

Die Leukozyten gesunder Personen haben einen Cystingehalt von  $< 0,2 \text{ nmol Hemicystin/mg Protein}$ . Bei Personen, die für Cystinose heterozygot veranlagt sind, beträgt der Cystingehalt in der Regel  $< 1,0 \text{ nmol Hemicystin/mg Protein}$ . Bei Personen mit nephropathischer Cystinose liegt der leukozytäre Cystingehalt dagegen über  $2 \text{ nmol Hemicystin/mg Protein}$ .

Bei der Reaktion von Cysteamin mit Cystin entstehen das Mischdisulfid aus Cysteamin und Cystein sowie Cystein. Dieses Mischdisulfid wird anschließend durch das intakte Lysin-Transportsystem aus den Lysosomen geschleust. Die Abnahme des leukozytären Cystingehalts korreliert nach der Verabreichung von CYSTAGON für 6 Stunden mit der Cysteamin-Plasmakonzentration.

Der leukozytäre Cystingehalt erreicht seinen Minimalwert (Mittelwert  $\pm$  SD; nach

$1,8 \pm 0,8 \text{ Std.}$ ) etwas später als die höchste Plasma-Cysteaminkonzentration (Mittelwert  $\pm$  SD; nach  $1,4 \pm 0,4 \text{ Std.}$ ) und kehrt zu seinem Ausgangswert zurück, wenn die Plasma-Cysteaminkonzentration sechs Stunden nach der Verabreichung der Dosis abfällt.

In einer klinischen Studie betrugen die Ausgangswerte des leukozytären Cystingehalts  $3,73$  ( $0,13$  bis  $19,8$ )  $\text{nmol Hemicystin/mg Protein}$ ; diese Werte konnten mit Cysteamin-Dosierungen von  $1,3$  bis  $1,95 \text{ g/m}^2/\text{Tag}$  nahe  $1 \text{ nmol Hemicystin/mg Protein}$  gehalten werden.

In einer früheren Studie erhielten 94 an nephropathischer Cystinose erkrankte Kinder steigende Cysteamin-Dosen, so daß der leukozytäre Cystingehalt 5 bis 6 Stunden nach Cysteamin-Applikation unter  $2 \text{ nmol Hemicystin/mg Protein}$  lag; diese Ergebnisse wurden mit denjenigen einer historischen Kontrollgruppe von 17 plazebo-behandelten Kindern verglichen. Die Hauptkriterien zur Beurteilung der Wirksamkeit waren das Serumkreatinin, die Kreatinin-Clearance sowie die Körpergröße. Unter der Behandlung lag der mittlere leukozytäre Cystingehalt bei  $1,7 \pm 0,2 \text{ nmol Hemicystin/mg Protein}$ . In der Cysteamin-Gruppe konnte die glomeruläre Funktion erhalten werden. Demgegenüber kam es bei den plazebo-behandelten Patienten zu einem allmählichen Anstieg des Serumkreatinins. Im Gegensatz zu den Patienten der Kontrollgruppe wiesen die Patienten der Cysteamin-Gruppe ein Körperwachstum auf; dennoch konnte trotz Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit die Altersnorm nicht erreicht werden. Die Behandlung hatte keinen Einfluß auf die tubuläre Nierenfunktion. In zwei weiteren Studien wurden ähnliche Ergebnisse erzielt.

In sämtlichen durchgeführten Studien sprachen die Patienten besser auf die Therapie an, wenn sie zu Therapiebeginn noch jung waren und eine gute Nierenfunktion hatten.

# CYSTAGON 150 mg Hartkapseln

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach einer oralen Einzelgabe von Cysteamin-Bitartrat gleichwertig einer 1,05 g Cysteamin freier Base bei gesunden Freiwilligen betragen die mittleren ( $\pm$  sd) Werte bis zum Erreichen der plasmatischen Maximalkonzentration 1,4 ( $\pm$  0,5) Stunden bzw. 4,0 ( $\pm$  1,0)  $\mu$ g/ml. Bei Patienten im Steady-State betragen diese Werte 1,4 (0,4) Stunden bzw. 2,6 ( $\pm$  0,9) nach Verabreichung einer Dosis zwischen 225 bis 550 mg.

Cysteaminbitartrat (CYSTAGON) entspricht biologisch Cysteaminhydrochlorid und Phosphocysteamin.

Die *in vitro* Proteinbindung von Cysteamin im Plasma, die meistens an Albumin erfolgt, ist unabhängig von der Medikamentenkonzentration im Plasma über den therapeutischen Bereich, mit einem mittleren ( $\pm$  sd) Wert von 54,1 % ( $\pm$  1,5). Die Proteinbindung im Plasma bei Patienten im Steady-state ist ähnlich: 53,1% ( $\pm$  3,6) bzw. 51,1 % ( $\pm$  4,5) nach 1,5 bzw. 6 Stunden nach der Verabreichung der Dosis.

In einer an 24 gesunden Freiwilligen und über einen Zeitraum von 24 Stunden durchgeführten Studie über die pharmakokinetischen Eigenschaften betrug der mittlere Schätzwert ( $\pm$  SD) für die terminale Eliminationshalbwertszeit 4,8 ( $\pm$  1,8) Stunden.

Die Ausscheidung des unveränderten Cysteamins im Urin lag bei vier Patienten zwischen 0,3% und 1,7% der gesamten Tagesdosis; der größte Teil des Cysteamins wird als Sulfat ausgeschieden.

Nach den vorliegenden sehr begrenzten Erkenntnissen besteht Grund für die Annahme, daß sich die pharmakokinetischen Parameter von Cysteamin bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz nicht in signifikanter Weise verändern. Es liegen keine Erkenntnisse über Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz vor.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden Genotoxizitäts-Studien durchgeführt: Obwohl in veröffentlichten Studien bei Verwendung von Cysteamin über eine Induktion von Chromosomenaberrationen in kultivierten eukaryonten Zelllinien berichtet wurde, zeigten sich in spezifischen Studien mit Cysteaminbitartrat im Ames-Test keine mutagenen Wirkungen und im Micronucleus-Test an der Maus keine klastogenen Wirkungen.

Reproduktionstoxikologische Studien zeigten embryofetotoxische Effekte (Resorptionen und Post-Implantations-Verluste) bei Ratten in Cysteamin-Dosierungen von 100 mg/kg/Tag und bei Kaninchen in Dosierungen von 50 mg/kg/Tag.

Teratogene Effekte sind bei Ratten beobachtet worden, bei denen Cysteamin während der Organogeneseperiode in einer Dosis von 100 mg/kg/Tag verabreicht wurde. Dies entspricht bei der Ratte 0,6 g/m<sup>2</sup>/Tag, welches weniger als die Hälfte der empfohlenen klinischen Erhaltungsdosis von Cysteamin (d.h. 1,3 g/m<sup>2</sup>/Tag) ist. Bei Verabreichung von 375 mg/kg/Tag wurde bei Ratten eine reduzierte Fertilität beobachtet, eine Dosis, bei der die Gewichtszunahme verzögert wurde. Bei dieser Dosis wurde während der Stillzeit auch die Ge-

wichtszunahme und die Überlebensrate des Nachwuchses reduziert. Cysteamin beeinträchtigt in hoher Dosierung die Fähigkeit der Muttertiere zum Stillen ihrer Jungen. Einzeldosen des Medikaments hemmen bei Tieren die Prolaktinsekretion. Die Gabe von Cysteamin führte bei neugeborenen Ratten zu Katarakten.

Hohe Cysteamindosen führen sowohl nach oraler als auch nach parenteraler Applikation zu Duodenalulzera bei Ratten und Mäusen, nicht jedoch bei Affen. Experimentelle Verabreichung des Pharmakons führt bei verschiedenen Tierspezies zu einer Verarmung an Somatostatin. Die Auswirkung hiervon auf die klinische Anwendung des Pharmakons ist nicht bekannt.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit CYSTAGON durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:  
Mikrokristalline Cellulose,  
Maisquellstärke,  
Magnesiumstearat/Natriumdodecylsulfat,  
Hochdisperses Siliciumdioxid,  
Croscarmellose-Natrium

Kapselhülse:  
Gelatine,  
Titandioxid,  
Die schwarze Drucktinte auf den Hartkapseln enthält E 172

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern.  
Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit 100 und 500 Hartkapseln. Ein Trockenmittel mit schwarzer Aktivkohle und Silicagel-Granula ist in der Flasche enthalten.  
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht zutreffend.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Orphan Europe SARL  
Immeuble „Le Wilson“  
70 avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankreich

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/039/003 (100 Hartkapseln pro Flasche), EU/1/97/039/004 (500 Hartkapseln pro Flasche).

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
23. Juni 1997.

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
23. Juni 2007.

## 10. STAND DER INFORMATION

25/07/2013

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin