

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CYSTAGON 50 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere capsule bevat 147,24 mg cysteamine bitartrate (mercaptamine bitartrate, INN), hetgeen overeenkomt met 50 mg cysteamine vrije base.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CYSTAGON is geïndiceerd voor de behandeling van bewezen nefropathische cystinose. Cysteamine vermindert de cystine stapeling in sommige cellen (bijv. leukocyten, spieren en levercellen) bij patiënten met nefropathische cystinose, en vertraagt, wanneer vroegtijdig met de behandeling wordt begonnen, de ontwikkeling van nierinsufficiëntie. De behandeling met CYSTAGON moet worden begonnen onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van cystinose.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het doel van de behandeling is de leukocytaire cystine spiegels lager te houden dan 1 nmol/hemicystine/mg eiwit. De cystinespiegels van witte bloedcellen (WBC) moeten dan ook worden gecontroleerd om de dosering aan te passen. De WBC spiegels moeten 5 à 6 uur na inname worden bepaald en regelmatig worden gecontroleerd als met de behandeling wordt begonnen (bijv. éénmaal per maand) en iedere 3-4 maanden na het bereiken van de onderhoudsdosering.

- *Voor kinderen tot 12 jaar, bedraagt de aanbevolen hoeveelheid CYSTAGON 1,30 g/m²/dag van de vrije base (ongeveer 50 mg/kg/dag) verdeeld over 4 doses per dag. Het kan bij benadering worden berekend door CYSTAGON toe te dienen volgens de onderstaande tabel, gebaseerd op het gewicht, waarbij rekening wordt gehouden met de lichaampoppervlakte.*

Gewicht in kg	cysteamine vrije base in mg (iedere 6 uur)
0 - 5	100
5 - 9	150
10 - 13	200
14 - 18	250
19 - 22	300
23 - 31	350

32 - 41	400
42 - 50	450
> 50	500

- Voor patiënten ouder dan 12 jaar en zwaarder dan 50 kg, bedraagt de aanbevolen hoeveelheid CYSTAGON 2g/dag, verdeeld over 4 doses per dag.

De begintdoses moeten 1/4 tot 1/6 bedragen van de verwachte onderhoudsdosering, met een geleidelijke toename over 4-6 weken om intolerantie te vermijden. Indien het geneesmiddel goed wordt verdragen en de leukocyttaire cystine spiegel > 1 nmol/hemicystine/mg eiwit blijft, moet de dosis worden opgevoerd. De maximale dosis CYSTAGON gebruikt in klinische studies bedroeg 1,95 g/m²/dag.

Voor kinderen met een leeftijd van ongeveer 6 jaar en jonger, die het risico lopen zich te verslikken, moeten de capsules worden geopend en de inhoud over het voedsel worden gestrooid, bij een temperatuur die geschikt is voor inname. De ervaring suggereert dat voedingsmiddelen zoals melk, aardappels en andere producten op basis van zetmeel geschikt lijken te zijn voor menging met het poeder. Daarentegen moeten zure dranken, zoals sinaasappelsap, over het algemeen worden vermeden, aangezien het poeder de neiging heeft niet goed te mengen en kan neerslaan.

Dialyse patiënten of patiënten die een transplantatie hebben ondergaan:

De ervaring toont dat sommige vormen van cysteamine soms minder goed getolereerd worden bij dialyse-patiënten. Er wordt voor deze patiënten een nauwkeuriger controle van de leukocyttaire cystine concentraties aangeraden.

Patiënten met leverinsufficiëntie:

Normaliter is een aanpassing van de dosis niet nodig, maar de leukocyttaire cystine concentraties moeten gecontroleerd worden.

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van CYSTAGON is niet geïndiceerd in geval van borstvoeding. Normaliter moet CYSTAGON niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap (zie paragraaf 4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding).

CYSTAGON is niet geïndiceerd voor patiënten die een overgevoeligheid voor dit middel of voor cysteamine of penicillamine hebben ontwikkeld.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Speciale waarschuwingen:

De behandeling met CYSTAGON moet onmiddellijk worden begonnen na de bevestiging van de diagnose van nefropathische cystinose ter verkrijging van een maximale werking. Nefropathische cystinose moet worden gediagnostiseerd met behulp van zowel klinische als biochemische onderzoeken (leukocyttaire cystinebepalingen).

Het verdient aanbeveling het bloedbeeld regelmatig te controleren.

Er is niet aangetoond dat de orale toediening van cysteamine de afzetting van cystine kristallen in het oog voorkomt. Als er in dit verband cysteamine oogdruppels worden gegeven, moet het gebruik ervan dan ook worden voortgezet.

In tegenstelling tot fosfocysteamine, bevat CYSTAGON geen fosfaat. Meestal krijgen de patiënten al fosfaatsupplementen en de dosis hiervan moeten mogelijk worden gewijzigd als CYSTAGON wordt vervangen door fosfocysteamine.

Speciale voorzorgen voor gebruik:

Hele CYSTAGON capsules moeten niet worden gegeven aan kinderen jonger dan ongeveer 6 jaar vanwege het risico op verslikken (zie paragraaf 4.2 Dosering en wijze van toediening)

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met andere geneesmiddelen zijn niet bestudeerd. CYSTAGON kan worden toegediend in combinatie met elektrolyten- en mineralensubstituties nodig voor de behandeling van het Fanconi syndroom, evenals met vitamine D en schildklierhormonen. Indometacine en CYSTAGON zijn bij enkele patiënten gelijktijdig gebruikt. In geval van patiënten met niertransplantaten, zijn anti-afstotingstherapieën gebruikt in combinatie met cysteamine.

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

Zie paragraaf 4.3. Contra-indicaties

Zwangerschap:

Voortplantingstudies tonen een embryofoetotoxische werking (resorptie en verlies na innesteling) bij de rat bij een dosis van 100 mg/kg/dag en bij het konijn bij een toediening van 50 mg/kg/dag. Bij de rat is er geen teratogene werking beschreven en studies bij het konijn maakten het niet mogelijk tot een conclusie te komen. Vanwege een grotere gevoeligheid van de laatstgenoemde species voor cysteamine, kan een eventuele teratogene werking niet worden uitgesloten. Er werd eveneens een vermindering van de vruchtbaarheid in de rat waargenomen bij een dosis van 375 mg/kg/dag evenals een significante achterstand in gewicht. Er werd eveneens een significante achterstand in gewicht en een toename van de mortaliteit van de gespeende nakomelingen geobserveerd. In verband met onvoldoende gegevens uit de dierstudies en een gebrek aan ervaring bij de mens, wordt het gebruik van CYSTAGON tijdens de zwangerschap dan ook niet aangeraden. Het effect van een onbehandelde cystinose op de zwangerschap is eveneens onbekend.

Borstvoeding:

In dierstudies tasten hoge doses cysteamine de capaciteit van zogende moeders om hun jongen te voeden aan. Eenmalige toediening van het middel remt de afscheiding van prolactine bij dieren. Toediening van cysteamine aan pasgeboren ratten leidde tot cataract. Het is niet bekend of CYSTAGON wordt uitgescheiden in de moedermelk. Borstvoeding is daarom niet geïndiceerd voor vrouwen die CYSTAGON gebruiken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

CYSTAGON kan sufheid veroorzaken. Als met de behandeling wordt begonnen, moeten de patiënten geen riskante activiteiten ondernemen tot de effecten van het middel op iedere afzonderlijke patiënt bekend zijn.

4.8 Bijwerkingen

CYSTAGON kan een slechte adem en onaangename lichaamsgeur veroorzaken.

De meest voorkomende ongewenste reacties die zijn waargenomen met CYSTAGON betreffen het maag-darmkanaal en het centrale zenuwstelsel. Als deze verschijnselen zich voordoen bij het begin van de cysteamine behandeling, kan een tijdelijke onderbreking en het geleidelijk opnieuw invoeren van de behandeling de tolerantie op doeltreffende wijze verbeteren.

In klinische studies met cysteamine werden de onderstaande meest voorkomende ongewenste werkingen gemeld: misselijkheid/braken (35%), anorexie (31%), koorts (22%), diarree (16%), apathie (11%) en huiduitslag (7%).

Gevallen van de onderstaande verschijnselen zijn gemeld: dehydratie, hypertensie, buikpijn, gastro-enteritis, en, heel soms, maag-darm zweren en bloedingen. Werkingen op het centrale zenuwstelsel, zoals slaperigheid, encefalopathie, hoofdpijn en heel soms stuipen, zijn voorgekomen. Psychiatrische effecten zoals nervositeit, depressie, en heel soms hallucinaties, zijn mogelijk. Er zijn zeldzame gevallen van urticaria en interstitiële nefritis gemeld. CYSTAGON kan anemie en leukopenie veroorzaken en verhoogt de leverenzymen.

4.9 Overdosering

Er is één geval van een belangrijke overdosis gemeld. De patiënt heeft het middel onmiddellijk uitgebraakt en geen symptomen ontwikkeld. Indien dit zich voor zou doen, moet het ademhalingsstelsel en het cardiovasculaire stelsel op aangepaste wijze worden ondersteund. Een specifiek antidotum is niet bekend. Het is niet bekend of cysteamine wordt geëlimineerd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Product voor spijsverteringskanaal en stofwisseling, ATC code: A16AA04.

Normale personen en personen die heterozygoot zijn voor cystinose hebben cystine spiegels in de witte bloedcellen van respectievelijk $< 0,2$, en gewoonlijk lager dan $1 \text{ nmol/hemicystine/mg eiwit}$. Bij personen met nefropathische cystinose bedraagt de hoeveelheid cystine in de witte cellen meer dan $2 \text{ nmol/hemicystine/mg eiwit}$.

Cysteamine reageert met cystine en vormt een gemengd disulfide van cysteamine en cysteine, en cysteine. Het gemengde disulfide wordt vervolgens door een intact lysine transportsysteem uit de lysosomen gevoerd. In één klinische studie, waren de uitgangswaarden van de cystinespiegels in de witte bloedcellen $3,73$ (spreiding van $0,13$ tot $19,8$) $\text{nmol/hemicystine/mg eiwit}$ en met een cysteamine dosisspreiding van $1,3$ tot $1,95 \text{ g/m}^2/\text{dag}$ werden deze gehandhaafd op ongeveer $1 \text{ nmol/hemicystine/mg eiwit}$. Na toediening van cysteamine, daalden de leukocytaire cystineconcentraties, met minimum waarden na ongeveer 1 uur.

In een eerdere studie werden 94 kinderen met nefropathische cystinose behandeld met oplopende doses cysteamine om 5 tot 6 uur na de toediening cystine spiegels in de witte

bloedcellen te bereiken van minder dan 2 nmol/hemicystine/mg eiwit en het resultaat werd vergeleken met een historische controlegroep van 17 kinderen behandeld met placebo. De voornaamste metingen van werkzaamheid waren serum creatinine en berekende creatinine klaring en groei (lengte). De gemiddelde cystine spiegel in de witte bloedcellen, bereikt tijdens de behandeling, was $1,7 \pm 0,2$ nmol/hemicystine/mg eiwit. Bij de cysteamine patiënten bleef de glomerulus functie over de tijd gehandhaafd. De met placebo behandelde patiënten vertoonden daarentegen een geleidelijke toename van de serum creatinine waarde. Patiënten onder behandeling bleven groeien, in vergelijking met onbehandelde patiënten. De groeisnelheid nam echter niet voldoende toe om het de patiënten mogelijk te maken de voor hun leeftijdsgroep normale lengte te bereiken. De tubulaire nierfunctie werd niet aangetast door de behandeling. Twee andere studies hebben gelijkwaardige resultaten getoond.

In alle studies was de reactie van de patiënten beter als er met de behandeling werd begonnen op jeugdige leeftijd bij een goede nierfunctie.

5.2 Farmacokinetische gegevens

CYSTAGON is gelijkwaardig aan cysteamine hydrochloride/fosfocysteamine na een enkele orale dosis van 1,05 gram vrije base van elk. De tijd tot de piek plasmaconcentratie voor CYSTAGON is ongeveer 1,5 uur, met een gemiddelde plasmapijk van ongeveer 4 µg/ml en een halfwaardetijd van ongeveer 5 uur. Bij 2 patiënten bedroeg de eiwitbinding van cysteamine ongeveer 10-18% van het totale plasma cysteamine.

Absorptie, distributie, metabolisme en uitscheiding (ADME):

Echte ADME studies zijn met cysteamine bitartraat niet uitgevoerd. Een studie met cysteamine hydrochloride heeft aangetoond dat het grootste deel van cysteamine werd uitgescheiden via de urine in de vorm van sulfaat.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische veiligheidsstudies uitgevoerd met CYSTAGON (cysteamine bitartraat) met uitzondering van voortplantingsstudies bij de rat en het konijn (deel II). De beschikbare preklinische gegevens hebben voornamelijk betrekking op cysteamine hydrochloride.

Hoge doses cysteamine, zowel via orale als parenterale weg, veroorzaken duodenum zweren bij ratten en muizen maar niet bij apen. De experimentele toediening van het middel veroorzaakt depletie van somatostatine in verschillende diersoorten en remt de prolactine afscheiding. De consequentie hiervan voor klinisch gebruik van het middel is onbekend.

Bij verscheidene *in vitro* tests, met inbegrip van cellen afkomstig van zoogdieren (chromosomale afwijkingen), is cysteamine mutageen bevonden. Er zijn geen gegevens om het genotoxische vermogen van CYSTAGON volledig te bepalen.

Er zijn geen carcinogeniteit studies uitgevoerd met CYSTAGON.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose, voorverstijfseld zetmeel,
magnesiumstearaat/natriumlaurylsulfaat, colloïdaal siliciumdioxide,
natriumcroscarmellose, gelatine, titaandioxide, zwarte inkt op de capsules (E172, E132,
E129, E133, E104).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Bewaren bij 15-25°C.
Beschermen tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE flacons met 100 en 500 witte ondoorzichtige capsules met CYSTAGON 50 op de buitenkant en MYLAN op de dop. Er is een droogmiddel met zwarte geactiveerde kool en silicagel korrels ingesloten in de flacon.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Guillaumet"
60, avenue du Président Wilson
92046 Paris La Défense
Frankrijk

8. NUMMERS IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESKUNDIGE PRODUCT

CYSTAGON 150 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere capsule bevat 441,72 mg cysteamine bitartrate (mercaptamine bitartrate, INN), hetgeen overeenkomt met 150 mg cysteamine vrije base.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule

4. KLINISCHE BIJZONDERHEDEN

4.1 Therapeutische indicaties

CYSTAGON is geïndiceerd voor de behandeling van bewezen nefropathische cystinose. Cysteamine vermindert de cystine stapeling in sommige cellen (bijv. leukocyten, spieren en levercellen) bij patiënten met nefropathische cystinose, en vertraagt, wanneer vroegtijdig met de behandeling wordt begonnen, de ontwikkeling van nierfalen.

De behandeling met CYSTAGON moet worden begonnen onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van cystinose.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het doel van de behandeling is de leukocytaire cystine spiegels lager te houden dan 1 nmol/hemicystine/mg eiwit. De cystinespiegels van witte bloedcellen (WBC) moeten dan ook worden gecontroleerd om de dosering aan te passen. De WBC spiegels moeten 5 à 6 uur na inname worden bepaald en regelmatig worden gecontroleerd als met de behandeling wordt begonnen (bijv. éénmaal per maand) en iedere 3-4 maanden na het bereiken van de onderhoudsdosering.

- *Voor kinderen tot 12 jaar, bedraagt de aanbevolen hoeveelheid CYSTAGON 1,30 g/m²/dag van de vrije base (ongeveer 50 mg/kg/dag) verdeeld over 4 doses per dag. Het kan bij benadering worden berekend door CYSTAGON toe te dienen volgens de onderstaande tabel, gebaseerd op het gewicht, waarbij rekening wordt gehouden met de lichaamoppervlakte.*

Gewicht in kg	cysteamine vrije base in mg <i>(iedere 6 uur)</i>
0 - 5	100
5 - 9	150
10 - 13	200
14 - 18	250
19 - 22	300
23 - 31	350

32 - 41	400
42 - 50	450
> 50	500

- *Voor patiënten ouder dan 12 jaar en zwaarder dan 50 kg, bedraagt de aanbevolen hoeveelheid CYSTAGON 2g/dag, verdeeld over 4 doses per dag.*

De begintdoses moeten 1/4 tot 1/6 bedragen van de verwachte onderhoudsdosering, met een geleidelijke toename over 4-6 weken om intolerantie te vermijden. Indien het geneesmiddel goed wordt verdragen en de leukocytaire cystine spiegel > 1 nmol/hemicystine/mg eiwit blijft, moet de dosis worden opgevoerd. De maximale dosis CYSTAGON gebruikt in klinische studies bedroeg 1,95 g/m²/dag.

Voor kinderen met een leeftijd van ongeveer 6 jaar en jonger, die het risico lopen zich te verslikken, moeten de capsules worden geopend en de inhoud over het voedsel worden gestrooid, bij een temperatuur die geschikt is voor inname. De ervaring suggereert dat voedingsmiddelen zoals melk, aardappels en andere producten op basis van zetmeel geschikt lijken te zijn voor menging met het poeder. Daarentegen moeten zure dranken, zoals sinaasappelsap, over het algemeen worden vermeden, aangezien het poeder de neiging heeft niet goed te mengen en kan neerslaan.

Dialyse patiënten of patiënten die een transplantatie hebben ondergaan:

De ervaring heeft zo en dan aangetoond dat sommige vormen van cysteamine soms minder goed getolereerd worden bij dialyse-patiënten. Er wordt voor deze patiënten een nauwkeuriger controle van de leukocytaire cystineconcentraties aangeraden.

Patiënten met leverinsufficiëntie:

Normaliter is een aanpassing van de dosis niet nodig, maar de leukocytaire cystineconcentraties moeten gecontroleerd worden.

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van CYSTAGON is niet geïndiceerd in geval van borstvoeding. Normaliter moet CYSTAGON niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap (zie paragraaf 4.6 Zwangerschap en lactatie).

CYSTAGON is niet geïndiceerd voor patiënten die een overgevoeligheid voor dit middel of voor cysteamine of penicillamine hebben ontwikkeld.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Speciale waarschuwingen:

De behandeling met CYSTAGON moet onmiddellijk worden begonnen na de bevestiging van de diagnose van nefropathische cystinose ter verkrijging van een maximale werking. Nefropathische cystinose moet worden gediagnostiseerd met behulp van zowel klinische als biochemische onderzoeken (leukocytaire cystine bepalingen).

Het verdient aanbeveling het bloedbeeld regelmatig te controleren.

Er is niet aangetoond dat de orale toediening van cysteamine de afzetting van cystine kristallen in het oog voorkomt. Als er in dit verband cysteamine oogdruppels worden gegeven, moet het gebruik ervan dan ook worden voortgezet.

In tegenstelling tot fosfocysteamine, bevat CYSTAGON geen fosfaat. Meestal krijgen de patiënten al fosfaatsupplementen en de dosis hiervan moeten mogelijk worden gewijzigd als CYSTAGON wordt vervangen door fosfocysteamine.

Speciale voorzorgen voor gebruik:

Hele CYSTAGON capsules moeten niet worden gegeven aan kinderen jonger dan ongeveer 6 jaar vanwege het risico op verslikken (zie paragraaf 4.2 Dosering en wijze van toediening)

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met andere geneesmiddelen zijn niet bestudeerd. CYSTAGON kan worden toegediend in combinatie met elektrolyten- en mineralensubstituties nodig voor de behandeling van het Fanconi syndroom, evenals met vitamine D en schildklierhormonen. Indometacine en CYSTAGON zijn bij enkele patiënten gelijktijdig gebruikt. In geval van patiënten met niertransplantaten, zijn anti-afstotingstherapieën gebruikt in combinatie met cysteamine.

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

Zie paragraaf 4.3. Contra-indicaties

Zwangerschap:

Voortplantingstudies tonen een embryofetotoxische werking (resorptie en verlies na innesteling) bij de rat bij een dosis van 100 mg/kg/dag en bij het konijn bij een toediening van 50 mg/kg/dag. Bij de rat is er geen teratogene werking beschreven en studies bij het konijn maakten het niet mogelijk tot een conclusie te komen. Vanwege een grotere gevoeligheid van de laatstgenoemde species voor cysteamine, kan een eventuele teratogene werking niet worden uitgesloten. Er werd eveneens een vermindering van de vruchtbaarheid in de rat waargenomen bij een dosis van 375 mg/kg/dag evenals een significante achterstand in gewicht. Er werd eveneens een significante achterstand in gewicht en een toename van de mortaliteit van de gespeende nakomelingen geobserveerd. In verband met onvoldoende gegevens uit de dierstudies en een gebrek aan ervaring bij de mens, wordt het gebruik van CYSTAGON tijdens de zwangerschap dan ook niet aangeraden. Het effect van een onbehandelde cystinose op de zwangerschap is eveneens onbekend.

Borstvoeding:

In dierstudies tasten hoge doses cysteamine de capaciteit van zogende moeders om hun jongen te voeden aan. Eenmalige toediening van het middel remt de afscheiding van prolactine bij dieren. Toediening van cysteamine aan pasgeboren ratten leidde tot cataract. Het is niet bekend of CYSTAGON wordt uitgescheiden in de moedermelk. Borstvoeding is daarom niet geïndiceerd voor vrouwen die CYSTAGON gebruiken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

CYSTAGON kan sufheid veroorzaken. Als met de behandeling wordt begonnen, moeten de patiënten geen riskante activiteiten ondernemen tot de effecten van het middel op iedere afzonderlijke patiënt bekend zijn.

4.8 Bijwerkingen

CYSTAGON kan een slechte adem en onaangename lichaamsgeur veroorzaken.

De meest voorkomende ongewenste reacties die zijn waargenomen met CYSTAGON betreffen het maag-darmkanaal en het centrale zenuwstelsel. Als deze verschijnselen zich voordoen bij het begin van de cysteamine behandeling, kan een tijdelijke onderbreking en het geleidelijk opnieuw invoeren van de behandeling de tolerantie op doeltreffende wijze verbeteren.

In klinische studies met cysteamine werden de onderstaande meest voorkomende ongewenste werkingen gemeld: misselijkheid/braken (35%), anorexie (31%), koorts (22%), diarree (16%), apathie (11%) en huiduitslag (7%).

Gevallen van de onderstaande verschijnselen zijn gemeld: dehydratie, hypertensie, buikpijn, gastro-enteritis, en, heel soms, maag-darm zweren en bloedingen. Werkingen op het centrale zenuwstelsel, zoals slaperigheid, encefalopathie, hoofdpijn en heel soms stuipen, zijn voorgekomen. Psychiatrische effecten zoals nervositeit, depressie, en heel soms hallucinaties, zijn mogelijk. Er zijn zeldzame gevallen van urticaria en interstitiële nefritis gemeld. CYSTAGON kan anemie en leukopenie veroorzaken en verhoogt de leverenzymen.

4.9 Overdosering

Er is één geval van een belangrijke overdosis gemeld. De patiënt heeft het middel onmiddellijk uitgebraakt en geen symptomen ontwikkeld. Indien dit zich voor zou doen, moet het ademhalingsstelsel en het cardiovasculaire stelsel op aangepaste wijze worden ondersteund. Een specifiek antidotum is niet bekend. Het is niet bekend of cysteamine wordt geëlimineerd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Product voor spijsverteringskanaal en stofwisseling, ATC code: A16AA04.

Normale personen en personen die heterozygoot zijn voor cystinose hebben cystine spiegels in de witte bloedcellen van respectievelijk < 0,2, en gewoonlijk lager dan 1 nmol/hemicystine/mg eiwit. Bij personen met nefropathische cystinose bedraagt de hoeveelheid cystine in de witte cellen meer dan 2 nmol/hemicystine/mg eiwit.

Cysteamine reageert met cystine en vormt een gemengd disulfide van cysteamine en cysteïne, en cysteïne. Het gemengde disulfide wordt vervolgens door een intact lysine transportsysteem uit de lysosomen gevoerd. In één klinische studie, waren de uitgangswaarden van de cystinespiegels in de witte bloedcellen 3,73 (spreiding van 0,13 tot 19,8) nmol/hemicystine/mg eiwit en met een cysteamine dosisspreiding van 1,3 tot 1,95 g/m²/dag werden deze gehandhaafd op ongeveer 1 nmol/hemicystine/mg eiwit. Na toediening van cysteamine, daalden de leukocytaire cystineconcentraties, met minimum waarden na ongeveer 1 uur.

In een eerdere studie werden 94 kinderen met nefropathische cystinose behandeld met oplopende doses cysteamine om 5 tot 6 uur na de toediening cystine spiegels in de witte bloedcellen te bereiken van minder dan 2 nmol/hemicystine/mg eiwit en het resultaat werd vergeleken met een historische controlegroep van 17 kinderen behandeld met placebo. De voornaamste metingen van werkzaamheid waren serum creatinine en berekende creatinine klaring en groei (lengte). De gemiddelde cystine spiegel in de witte bloedcellen, bereikt tijdens de behandeling, was $1,7 \pm 0,2$ nmol/hemicystine/mg eiwit. Bij de cysteamine patiënten bleef de glomerulus functie over de tijd gehandhaafd. De met placebo behandelde patiënten vertoonden daarentegen een geleidelijke toename van de serum creatinine waarde. Patiënten onder behandeling bleven groeien, in vergelijking met onbehandelde patiënten. De groeisnelheid nam echter niet voldoende toe om het de patiënten mogelijk te maken de voor hun leeftijdsgroep normale lengte te bereiken. De tubulaire nierfunctie werd niet aangetast door de behandeling. Twee andere studies hebben gelijkwaardige resultaten getoond.

In alle studies was de reactie van de patiënten beter als er met de behandeling werd begonnen op jeugdige leeftijd bij een goede nierfunctie.

5.2 Farmacokinetische gegevens

CYSTAGON is gelijkwaardig aan cysteamine hydrochloride/fosfocysteamine na een enkele orale dosis van 1,05 gram vrije base van elk. De tijd tot de piek plasmaconcentratie voor CYSTAGON is ongeveer 1,5 uur, met een gemiddelde plasmapijk van ongeveer 4 µg/ml en een halfwaardetijd van ongeveer 5 uur. Bij 2 patiënten bedroeg de eiwitbinding van cysteamine ongeveer 10-18% van het totale plasma cysteamine.

Absorptie, distributie, metabolisme en uitscheiding (ADME):

Echte ADME studies zijn met cysteamine bitartraat niet uitgevoerd. Een studie met cysteamine hydrochloride heeft aangetoond dat het grootste deel van cysteamine werd uitgescheiden via de urine in de vorm van sulfaat.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische veiligheidsstudies uitgevoerd met CYSTAGON (cysteamine bitartraat) met uitzondering van voortplantingsstudies bij de rat en het konijn (segment II). De beschikbare preklinische gegevens hebben voornamelijk betrekking op cysteamine hydrochloride.

Hoge doses cysteamine, zowel via orale als parenterale weg, veroorzaken duodenum zweren bij ratten en muizen maar niet bij apen. De experimentele toediening van het geneesmiddel veroorzaakt depletie van somatostatine in verschillende diersoorten en remt de prolactine afscheiding. De consequentie hiervan voor klinisch gebruik van het middel is onbekend.

Bij verscheidene *in vitro* tests, met inbegrip van cellen afkomstig van zoogdieren (chromosomale afwijkingen), is cysteamine mutageen bevonden. Er zijn geen gegevens om het genotoxische vermogen van CYSTAGON volledig te bepalen.

Er zijn geen carcinogeniteit studies uitgevoerd met CYSTAGON.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose, voorverstijfseld zetmeel,
magnesiumstearaat/natriumlaurylsulfaat, colloïdaal siliciumdioxide,
natriumcroscarmellose, gelatine, titaandioxide, zwarte inkt op de capsules (E172, E132,
E129, E133, E104).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Bewaren bij 15-25°C.
Beschermen tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE flacons met 100 en 500 witte ondoorzichtige capsules met CYSTAGON 150 op de buitenkant en MYLAN op de dop. Er is een droogmiddel met zwarte geactiveerde kool en silicagel korrels ingesloten in de flacon.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Guillaumet"
60, avenue du Président Wilson
92046 Paris La Défense
Frankrijk

8. NUMMERS IN HET COMMUNAUTAIRE GENEESMIDDELENREGISTER

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II
VERGUNNINGHOUDER VERANTWOORDELIJK VOOR IMPORT EN
VRIJGIFTE, VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE
LEVERING EN HET GEBRUIK EN DE SPECIFIEKE DOOR DE HOUDER
VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN NA TE
KOMEN VERPLICHTINGEN

A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte en import in de Europese Economische Ruimte
Packpharm Ltd, 7 Charles Street, Ruddington, Nottingham, NG 11 6HH, Verenigd
Koninkrijk

Op 12 november 1993 werd een vergunning voor de vervaardiging verleend door het
Medicines Control Agency (Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, Londen, SW8
5NQ, Verenigd Koninkrijk).

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK

Op niet verlengbaar beperkt medisch recept verkrijgbaar geneesmiddel.

C. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient het navolgende
onderzoeksprogramma binnen de daarvoor aangegeven termijn af te ronden. De
resultaten hiervan zullen de basis vormen van de jaarlijkse herbeoordeling van de
baten/risicoverhouding (brief d.d. 19 februari 1997).

Toxicologische en farmacologische aspecten

1. ORPHAN EUROPE zal toxicologische studies overleggen ter bepaling van de
mutagene werking en de genotoxiciteit (d.w.z. de AMES-test en de
Muis micronucleustest). De protocollen van deze studies worden uiterlijk 31 mei
1997 ingediend en de resultaten worden uiterlijk 30 november 1997 ingediend.

Klinische aspecten

1. ORPHAN EUROPE zal de resultaten overleggen van een op patiënten uit de
Verenigde Staten gebaseerde farmacokinetische studie, zodra deze voltooid is. Het
protocol wordt uiterlijk 1 mei 1997 ingediend. De resultaten worden uiterlijk 1
september 1998 ingediend.
2. ORPHAN EUROPE zal een rapport overleggen over de klinische informatie die is
verkregen met behulp van de erkende formulieren met klinische gegevens (Clinical
Record Forms), op halfjaarlijkse basis, tegelijk met het periodiek verschijnend
rapport ter bijwerking van de gegevens over veiligheid (Periodic Safety Update
Report).

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

BUITENVERPAKKING

CYSTAGON 50 mg
Cysteamine bitartrate (mercaptamine bitartrate)

Capsule

Cysteamine bitartrate (mercaptamine bitartrate) 147,24 mg,
hetgeen overeenkomt met cysteamine vrije base 50 mg

500 capsules (met een droogmiddel in de flacon).
Voor oraal gebruik

Buiten bereik van kinderen houden

Vervaldatum:

Bewaren bij 15-25°C.
Beschermen tegen licht en vocht.

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Guillaumet"
60, avenue du Président Wilson
92046 Paris La Défense
Frankrijk

Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

Chargenummer

Geneesmiddel uitsluitend op medisch voorschrift

Zie de bijsluiter voor informatie betreffende het voorschrift.

BUITENVERPAKKING

CYSTAGON 50 mg
Cysteamine bitartrate (mercaptamine bitartrate)

Capsule

Cysteamine bitartrate (mercaptamine bitartrate) 147,24 mg,
hetgeen overeenkomt met cysteamine vrije base 50 mg

100 capsules (met een droogmiddel in de flacon).
Voor oraal gebruik

Buiten bereik van kinderen houden

Vervaldatum:

Bewaren bij 15-25°C.
Beschermen tegen licht en vocht.

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Guillaumet"
60, avenue du Président Wilson
92046 Paris La Défense
Frankrijk

Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

Chargenummer

Geneesmiddel uitsluitend op medisch voorschrift

Zie de bijsluiter voor informatie betreffende het voorschrift.

PRIMAIRE VERPAKKING

CYSTAGON 50 mg
Cysteamine bitartrate (mercaptamine bitartrate)

Capsule

Cysteamine bitartrate (mercaptamine bitartrate) 147,24 mg,
hetgeen overeenkomt met cysteamine vrije base 50 mg

500 capsules (met een droogmiddel in de flacon).

Voor oraal gebruik
Bewaren bij 15-25°C.
Beschermen tegen licht en vocht.

Vervaldatum:

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Guillaumet"
60, avenue du Président Wilson
92046 Paris La Défense
Frankrijk

Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

Chargenummer

Geneesmiddel uitsluitend op medisch voorschrift

Buiten bereik van kinderen houden

PRIMAIRE VERPAKKING

CYSTAGON 50 mg
Cysteamine bitartrate (mercaptamine bitartrate)

Capsule

Cysteamine bitartrate (mercaptamine bitartrate) 147,24 mg,
hetgeen overeenkomt met cysteamine vrije base 50 mg

100 capsules (met een droogmiddel in de flacon).

Voor oraal gebruik
Bewaren bij 15-25°C.
Beschermen tegen licht en vocht.

Vervaldatum:

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Guillaumet"
60, avenue du Président Wilson
92046 Paris La Défense
Frankrijk

Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

Chargenummer

Geneesmiddel uitsluitend op medisch voorschrift

Buiten bereik van kinderen houden

BUITENVERPAKKING

CYSTAGON 150 mg
Cysteamine bitartrate (mercaptamine bitartrate)

Capsule

Cysteamine bitartrate (mercaptamine bitartrate) 441,72 mg,
hetgeen overeenkomt met cysteamine vrije base 150 mg

500 capsules (met een droogmiddel in de flacon).
Voor oraal gebruik

Buiten bereik van kinderen houden

Vervaldatum:

Bewaren bij 15-25°C.
Beschermen tegen licht en vocht.

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Guillaumet"
60, avenue du Président Wilson
92046 Paris La Défense
Frankrijk

Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

Chargenummer

Geneesmiddel uitsluitend op medisch voorschrift

Zie de bijsluiter voor informatie betreffende het voorschrift.

BUITENVERPAKKING

CYSTAGON 150 mg
Cysteamine bitartrate (mercaptamine bitartrate)

Capsule

Cysteamine bitartrate (mercaptamine bitartrate) 441,72 mg,
hetgeen overeenkomt met cysteamine vrije base 150 mg

100 capsules (met een droogmiddel in de flacon).
Voor oraal gebruik

Buiten bereik van kinderen houden

Vervaldatum:

Bewaren bij 15-25°C.
Beschermen tegen licht en vocht.

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Guillaumet"
60, avenue du Président Wilson
92046 Paris La Défense
Frankrijk

Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

Chargenummer

Geneesmiddel uitsluitend op medisch voorschrift

Zie de bijsluiter voor informatie betreffende het voorschrift.

PRIMAIRE VERPAKKING

CYSTAGON 150 mg
Cysteamine bitartrate (mercaptamine bitartrate)

Capsule

Cysteamine bitartrate (mercaptamine bitartrate) 441,72 mg,
hetgeen overeenkomt met cysteamine vrije base 150 mg

500 capsules (met een droogmiddel in de flacon).

Voor oraal gebruik
Bewaren bij 15-25°C.
Beschermen tegen licht en vocht.

Vervaldatum:

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Guillaumet"
60, avenue du Président Wilson
92046 Paris La Défense
Frankrijk

Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

Chargenummer

Geneesmiddel uitsluitend op medisch voorschrift

Buiten bereik van kinderen houden

PRIMAIRE VERPAKKING

CYSTAGON 150 mg
Cysteamine bitartrate (mercaptamine bitartrate)

Capsule

Cysteamine bitartrate (mercaptamine bitartrate) 441,72 mg,
hetgeen overeenkomt met cysteamine vrije base 150 mg

100 capsules (met een droogmiddel in de flacon).

Voor oraal gebruik
Bewaren bij 15-25°C.
Beschermen tegen licht en vocht.

Vervaldatum:

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Guillaumet"
60, avenue du Président Wilson
92046 Paris La Défense
Frankrijk

Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

Chargenummer

Geneesmiddel uitsluitend op medisch voorschrift

Buiten bereik van kinderen houden

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

Deze bijsluiter geeft een samenvatting van de beschikbare informatie over CYSTAGON. Deze bijsluiter moet worden bewaard totdat het geneesmiddel op is; het kan nodig zijn hem opnieuw door te lezen. Deze bijsluiter bevat niet alle informatie over CYSTAGON capsules en is niet bedoeld om de plaats in te nemen van de aanwijzingen van uw arts. Aarzelt u niet eventuele vragen over dit geneesmiddel, aan uw arts, of die van uw kind, te stellen.

BESCHRIJVING VAN HET GENEESMIDDEL

CYSTAGON 50 mg bevat 147,24 mg cysteamine bitartrate (mercaptamine bitartrate), hetgeen overeenkomt met 50 mg cysteamine vrije base.

Bovendien bevat CYSTAGON 50 mg de onderstaande hulpstoffen:

microkristallijne	cellulose,	voorverstijfseld	zetmeel,
magnesiumstearaat/natriumlaurylsulfaat,	colloïdaal	siliciumdioxide,	
natriumcroscarmellose, gelatine, titaandioxide, zwarte inkt op de capsules (E172, E132, E129, E133, E104).			

Cystagon 50 mg wordt geleverd in flacons van 100 en 500 capsules met een droogmiddel in de flacon.

Registratiehouder

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Guillaumet"
60, avenue du Président Wilson
92046 Paris La Défense
Frankrijk

Fabrikant

Packpharm Ltd.
7 Charles Sstreet
Ruddington
Nottingham
NG11 6HH
Engeland

WAAR WORDT CYSTAGON VOOR GEBRUIKT?

CYSTAGON wordt voorgeschreven voor de behandeling van nefropathische cystinose, een zeldzame erfelijke aandoening, gekenmerkt door stapeling van cystine in sommige organen, zoals de nieren. Cystine-stapeling veroorzaakt nierbeschadiging en uitscheiding van overmatige hoeveelheden glucose, eiwitten en elektrolyten. CYSTAGON is een medicatie die reageert met cystine om de concentratie ervan in de cellen te verminderen.

WANNEER MOET CYSTAGON NIET WORDEN GEBRUIKT?

CYSTAGON moet niet worden gebruikt indien u of uw kind een overgevoeligheid (allergie) heeft ontwikkeld voor het product, cysteamine of penicillamine.

Cystagon moet niet worden gebruikt in geval van borstvoeding.

U moet geen CYSTAGON gebruiken als u in verwachting bent.

IN GEVAL VAN TWIJFEL, ADVIES VRAGEN AAN UW ARTS OF APOTHEKER.

SPECIALE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMAATREGELEN VOOR GEBRUIK

Dit geneesmiddel is alleen aan u of aan uw kind voorgeschreven. Het geneesmiddel niet geven aan anderen, die eventueel dezelfde soort symptomen hebben. Niet gebruiken voor andere redenen.

Er is niet aangetoond dat CYSTAGON de stapeling van cystine kristallen in het oog voorkomt. Als er in dit verband cysteamine oogdruppels worden gegeven, moet het gebruik ervan worden voortgezet.

In tegenstelling tot fosfocysteamine, bevat CYSTAGON geen fosfaat. Misschien krijgt u al fosfaatsupplementen en de dosis hiervan moet mogelijk worden gewijzigd als CYSTAGON wordt vervangen door fosfocysteamine.

CYSTAGON kan enige sufheid veroorzaken. Als met de behandeling wordt begonnen, moet u of uw kind geen riskante activiteiten ondernemen tot de effecten van het geneesmiddel bekend zijn.

IN GEVAL VAN TWIJFEL OVER HET GEBRUIK VAN DIT PRODUCT, ADVIES VRAGEN AAN UW ARTS OF APOTHEKER.

BUITEN BEREIK VAN KINDEREN HOUDEN

WISSELWERKINGEN MET ANDERE GENEESMIDDELEN

OM MOGELIJKE WISSELWERKINGEN TUSSEN CYSTAGON EN ANDERE GENEESMIDDELEN TE VERMIJDEN, MOET U EVENTUELE ANDERE LOPENDE BEHANDELINGEN ALTIJD MELDEN AAN UW ARTS OF APOTHEKER.

ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING

Cystagon moet niet worden gebruikt in geval van borstvoeding.

U moet geen CYSTAGON gebruiken als u in verwachting bent. Gelieve uw arts te raadplegen indien u in verwachting raakt.

HOE MOET CYSTAGON WORDEN INGENOMEN OF TOEGEDIEND?

De dosis CYSTAGON die aan u of aan uw kind is voorgeschreven zal gebaseerd zijn op uw lichaamsgewicht of dat van uw kind en zal ongeveer 50 mg/kg/dag bedragen. CYSTAGON moet uitsluitend via de mond worden ingenomen of toegediend en precies volgens de aanwijzingen van uw arts of de kinderarts. Voor een juiste werking van CYSTAGON, moet u het volgende doen:

- CYSTAGON moet 4 maal per dag worden ingenomen, iedere zes uur. Het is van belang de dosis zoveel mogelijk om de zes uur in te nemen.

- Volg de aanwijzingen van uw arts nauwkeurig op. De dosis van het geneesmiddel niet verhogen of verlagen zonder de goedkeuring van uw arts.
- Indien een dosis geneesmiddel is gemist, moet deze zo snel mogelijk worden ingenomen. Als dit echter binnen twee uur voor de volgende dosis is, de gemiste dosis overslaan en het gewone doseringsschema weer opnemen. De dosis niet verdubbelen.
- Capsules moeten niet worden gegeven aan kinderen jonger dan ongeveer zes jaar, aangezien het mogelijk is dat ze ze niet kunnen doorslikken en zich kunnen verslikken. Voor kinderen jonger dan ongeveer zes jaar, kan de capsule worden geopend en de inhoud over het voedsel worden gestrooid (bijv. melk, aardappels, voedingsmiddelen op basis van zetmeel) of door de bereiding worden gemengd. Het niet toevoegen aan zure dranken, bijv. sinaasappelsap. Raadpleeg uw arts voor volledig advies.
- Uw medische behandeling, of die van uw kind, behelst mogelijk, in aanvulling op CYSTAGON, één of meerdere supplementen ter vervanging van belangrijke elektrolyten (zouten) die verloren gaan via de nieren. Het is van belang deze supplementen in te nemen of toe te dienen precies zoals is aangegeven. Indien verscheidene doses van deze supplementen wordt gemist, of bij het optreden van zwakheid of sufheid, de arts bellen voor aanwijzingen.
- Regelmatig bloedonderzoek ter bepaling van het cystinegehalte in de witte bloedcellen is noodzakelijk voor het vaststellen van de juiste dosis CYSTAGON. U of uw kinderarts kan regelingen treffen voor het verrichten van de bloedtests. Regelmatige bloed- en urinebepalingen van de concentraties van de voor het lichaam belangrijke elektrolyten zijn eveneens nodig, om uw arts, of die van uw kind, te helpen bij de aanpassing van de doses van deze supplementen.

De behandeling met CYSTAGON moet, zoals uw arts het heeft voorgeschreven, voor onbepaalde tijd worden voortgezet.

HET VOORSCHRIFT VAN DE ARTS ALTIJD NAUWKEURIG OPVOLGEN.

Overdosis

U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts, die van uw kind, of de eerste hulp afdeling van het ziekenhuis, indien meer geneesmiddel is ingenomen dan voorgeschreven en bij het optreden van sufheid of voortdurend overgeven.

WAT ZIJN DE MOGELIJKE ONGEWENSTE WERKINGEN (BIJWERKINGEN)?

CYSTAGON kan bij sommige patiënten leiden tot sufheid of tot het minder alert zijn dan gewoonlijk. Zorg ervoor zeker te weten hoe u of uw kind (de patiënt) op het geneesmiddel reageert, alvorens riskante activiteiten te ondernemen.

De meest gebruikelijke bijwerkingen van CYSTAGON zijn o.a.: misselijkheid, braken, verlies van eetlust, koorts, diarree, sufheid, huiduitslag, slechte adem, dehydratie, hoge bloeddruk, buikpijn, ontsteking van het maagdarmkanaal, effecten op het zenuwstelsel (hoofdpijn, nervositeit, depressie, en heel soms stuipen en hallucinaties), allergisch aandoende huidreacties en invloed op de nieren.

Af en toe hebben zich zweren en bloedingen van het spijsverteringskanaal voorgedaan tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Aangezien dit ernstige bijwerkingen zijn, moet u aan uw arts, of die van uw kind, vragen u de waarschuwingssignalen van deze bijwerkingen uit te leggen.

STEL UW ARTS OF APOTHEKER OP DE HOOGTE VAN EVENTUELE ONGEWENSTE WERKINGEN DIE U ONDERVINDT EN DIE NIET STAAN VERMELD IN DEZE BIJSLUITER.

BEWARING

Bewaren bij 15-25°C en beschermen tegen licht en vocht.

Als u enige tekenen van bederf ziet in een flacon met capsules, de flacon terugbrengen naar de apotheker.

VERVALDATUM

HET GENEESMIDDEL NIET GEBRUIKEN NA DE VERVALDATUM DIE DUIDELIJK STAAT AANGEGEVEN OP DE VERPAKKING

DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST WERD HERZIEN

ANDERE INFORMATIE

CYSTAGON kan uitsluitend worden verkregen op voorschrift van uw arts of die van uw kind.

Voor alle informatie betreffende dit geneeskundige product, gelieve contact op te nemen met de plaatselijke vertegenwoordiger van de Registratiehouder.

Voor België, Frankrijk, Griekenland, Italië, Luxemburg, Nederland, Portugal en Spanje:

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Guillaumet"
60, avenue du Président Wilson
92046 Paris La Défense
Frankrijk
Tel: 01 4773 6458

Voor Engeland en Ierland
Orphan Europe (UK) Ltd.
32 Bell Street
Henley-on Thames
Oxfordshire RG9 2BH
United Kingdom
Tel: 01491 414333

Voor Oostenrijk en Duitsland
Orphan Europe Germany
Kaiser Friedrich Promenade 2
61348 Bad Homburg
Duitsland
Tel: 06172 983 560

Voor Zweden:
Swedish Orphan AB
Drottninggatan 98
111 60 Stockholm
Zweden
Tel: 08 402 83 30

Voor Finland:
Oy Orphan Finland Ab
ElectroCity
Tykistökatu 4D
20520 Turku
Finland
Tel: 02 410 17 54

Voor Denemarken:
Orphan Denmark A/S
Wilders Plads
Bygning V
1403 København K
Denemarken
Tel: 32 96 68 69

BIJSLUITER

Deze bijsluiter geeft een samenvatting van de beschikbare informatie over CYSTAGON. Deze bijsluiter moet worden bewaard totdat het geneesmiddel op is; het kan nodig zijn hem opnieuw door te lezen. Deze bijsluiter bevat niet alle informatie over CYSTAGON capsules en is niet bedoeld om de plaats in te nemen van de aanwijzingen van uw arts. Aarzelt u niet eventuele vragen over dit geneesmiddel, aan uw arts, of die van uw kind, te stellen.

BESCHRIJVING VAN HET GENEESMIDDEL

CYSTAGON 150 mg bevat 441,72 mg cysteamine bitartrate (mercaptamine bitartrate), hetgeen overeenkomt met 150 mg cysteamine vrije base.

Bovendien bevat CYSTAGON 150 mg de onderstaande hulpstoffen:

microkristallijne cellulose, voorverstijfseld zetmeel,
magnesiumstearaat/natriumlaurylsulfaat, colloïdaal siliciumdioxide,
natriumcroscarmellose, gelatine, titaandioxide, zwarte inkt op de capsules (E172, E132, E129, E133, E104).

Cystagon 150 mg wordt geleverd in flacons van 100 en 500 capsules met een droogmiddel in de flacon.

Registratiehouder

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Guillaumet"
60, avenue du Président Wilson
92046 Paris La Défense
Frankrijk

Fabrikant

Packpharm Ltd.
7 Charles Street
Ruddington
Nottingham
NG11 6HH
Engeland

WAARVOOR WORDT CYSTAGON GEBRUIKT

CYSTAGON wordt voorgeschreven voor de behandeling van nefropathische cystinose, een zeldzame erfelijke aandoening, gekenmerkt door stapeling van cystine in sommige organen, zoals de nieren. Cystine-stapeling veroorzaakt nierbeschadiging en uitscheiding van overmatige hoeveelheden glucose, eiwitten en elektrolyten. CYSTAGON is een medicatie die reageert met cystine om de concentratie ervan in de cellen te verminderen.

WANNEER MOET CYSTAGON NIET WORDEN GEBRUIKT?

CYSTAGON moet niet worden gebruikt indien u of uw kind een overgevoeligheid (allergie) heeft ontwikkeld voor dit product, cysteamine of penicillamine.

Cystagon moet niet worden gebruikt in geval van borstvoeding.

U moet geen CYSTAGON gebruiken als u in verwachting bent.

IN GEVAL VAN TWIJFEL, ADVIES VRAGEN AAN UW ARTS OF APOTHEKER.

SPECIALE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMAATREGELEN VOOR GEBRUIK

Dit geneesmiddel is alleen aan u of aan uw kind voorgeschreven. Het geneesmiddel niet geven aan anderen, die eventueel dezelfde soort symptomen hebben. Niet gebruiken voor andere redenen.

Er is niet aangetoond dat CYSTAGON de stapeling van cystine kristallen in het oog voorkomt. Als er in dit verband cysteamine oogdruppels worden gegeven, moet het gebruik ervan worden voortgezet.

In tegenstelling tot fosfocysteamine, bevat CYSTAGON geen fosfaat. Misschien krijgt u al fosfaatsupplementen en de dosis hiervan moet mogelijk worden gewijzigd als CYSTAGON wordt vervangen door fosfocysteamine.

CYSTAGON kan enige sufheid veroorzaken. Als met de behandeling wordt begonnen, moet u of uw kind geen riskante activiteiten ondernemen tot de effecten van het geneesmiddel goed bekend zijn.

IN GEVAL VAN TWIJFEL OVER HET GEBRUIK VAN DIT PRODUCT, ADVIES VRAGEN AAN UW ARTS OF APOTHEKER.

BUITEN BEREIK VAN KINDEREN HOUDEN

WISSELWERKINGEN MET ANDERE GENEESMIDDELEN

OM MOGELIJKE WISSELWERKINGEN TUSSEN CYSTAGON EN ANDERE GENEESMIDDELEN TE VERMIJDEN, MOET U EVENTUELE ANDERE LOPENDE BEHANDELINGEN ALTIJD MELDEN AAN UW ARTS OF APOTHEKER.

ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING

Cystagon moet niet worden gebruikt in geval van borstvoeding.

U moet geen CYSTAGON gebruiken als u in verwachting bent. Gelieve uw arts te raadplegen indien u in verwachting raakt.

HOE MOET CYSTAGON WORDEN INGENOMEN OF TOEGEDIEND?

De dosis CYSTAGON die aan u of aan uw kind is voorgeschreven zal gebaseerd zijn op uw lichaamsgewicht of dat van uw kind en zal ongeveer 50 mg/kg/dag bedragen. CYSTAGON moet uitsluitend via de mond worden ingenomen of toegediend en precies volgens de aanwijzingen van uw arts of de kinderarts. Voor een juiste werking van CYSTAGON, moet u het volgende doen:

- CYSTAGON moet 4 maal per dag worden ingenomen, iedere zes uur. Het is van belang de dosis zoveel mogelijk om de zes uur in te nemen.
- Volg de aanwijzingen van uw arts nauwkeurig op. De dosis van het geneesmiddel niet verhogen of verlagen zonder de goedkeuring van uw arts.

- Indien een dosis geneesmiddel is gemist, moet deze zo snel mogelijk worden ingenomen. Als dit echter binnen twee uur voor de volgende dosis is, de gemiste dosis overslaan en het gewone doseringsschema weer opnemen. De dosis niet verdubbelen.
- Capsules moeten niet worden gegeven aan kinderen jonger dan ongeveer zes jaar, aangezien het mogelijk is dat ze ze niet kunnen doorslikken en zich kunnen verslikken. Voor kinderen jonger dan ongeveer zes jaar, kan de capsule worden geopend en de inhoud over het voedsel worden gestrooid (bijv. melk, aardappels, voedingsmiddelen op basis van zetmeel) of door de bereiding worden gemengd. Het niet toevoegen aan zure dranken, bijv. sinaasappelsap. Raadpleeg uw arts voor volledig advies.
- Uw medische behandeling, of die van uw kind, behelst mogelijk, in aanvulling op CYSTAGON, één of meerdere supplementen ter vervanging van belangrijke elektrolyten (zouten) die verloren gaan via de nieren. Het is van belang deze supplementen in te nemen of toe te dienen precies zoals is aangegeven. Indien verscheidene doses van deze supplementen wordt gemist, of bij het optreden van zwakheid of sufheid, de arts bellen voor aanwijzingen.
- Regelmatig bloedonderzoek ter bepaling van het cystinegehalte in de witte bloedcellen is noodzakelijk voor het vaststellen van de juiste dosis CYSTAGON. U of uw kinderarts kan regelingen treffen voor het verrichten van de bloedtests. Regelmatige bloed- en urinebepalingen van de concentraties van de voor het lichaam belangrijke elektrolyten zijn eveneens nodig, om uw arts, of die van uw kind, te helpen bij de aanpassing van de doses van deze supplementen.

De behandeling met CYSTAGON moet, zoals uw arts het heeft voorgeschreven, voor onbepaalde tijd worden voortgezet.

HET VOORSCHRIFT VAN DE ARTS ALTIJD NAUWKEURIG OPVOLGEN.

Overdosis

U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts, die van uw kind, of de eerste hulp afdeling van het ziekenhuis, indien meer geneesmiddel is ingenomen dan voorgeschreven en bij het optreden van sufheid of voortdurend overgeven.

WAT ZIJN DE MOGELIJKE ONGEWENSTE WERKINGEN (BIJWERKINGEN)

CYSTAGON kan bij sommige patiënten leiden tot sufheid of tot het minder alert zijn dan gewoonlijk. Zorg ervoor zeker te weten hoe u of uw kind (de patiënt) op het geneesmiddel reageert, alvorens riskante activiteiten te ondernemen.

De meest gebruikelijke bijwerkingen van CYSTAGON zijn o.a.: misselijkheid, braken, verlies van eetlust, koorts, diarree, sufheid, huiduitslag, slechte adem, uitdroging, verhoogde bloeddruk, buikpijn, ontsteking van het maagdarmkanaal, effecten op het zenuwstelsel (hoofdpijn, nervositeit, depressie, en heel soms stuipen en hallucinaties), allergisch aandoende huidreacties en invloed op de nieren.

Af en toe hebben zich zweren en bloedingen van het spijsverteringskanaal voorgedaan tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Aangezien dit ernstige bijwerkingen zijn, moet

u aan uw arts, of die van uw kind, vragen u de waarschuwingssignalen van deze bijwerkingen uit te leggen.

STEL UW ARTS OF APOTHEKER OP DE HOOGTE VAN EVENTUELE ONGEWENSTE WERKINGEN DIE U ONDERVINDT EN DIE NIET STAAN VERMELD IN DEZE BIJSLUITER.

BEWARING

Bewaren bij 15-25°C en beschermen tegen licht en vocht.

Als u enige tekenen van bederf ziet in een flacon met capsules, de flacon terugbrengen naar de apotheker.

VERVALDATUM

HET GENEESMIDDEL NIET GEBRUIKEN NA DE VERVALDATUM DIE DUIDELIJK STAAT AANGEGEVEN OP DE VERPAKKING

DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST WERD HERZIEN

ANDERE INFORMATIE

CYSTAGON kan uitsluitend worden verkregen op voorschrift van uw arts of die van uw kind.

Voor alle informatie betreffende dit geneeskundige product, gelieve contact op te nemen met de plaatselijke vertegenwoordiger van de Registratiehouder.

Voor België, Frankrijk, Griekenland, Italië, Luxemburg, Nederland, Portugal en Spanje:

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Guillaumet"
60, avenue du Président Wilson
92046 Paris La Défense
Frankrijk
Tel: 01 4773 6458

Voor Engeland en Ierland
Orphan Europe (UK) Ltd.
32 Bell Street
Henley-on Thames
Oxfordshire RG9 2BH
United Kingdom
Tel: 01491 414333

Voor Oostenrijk en Duitsland
Orphan Europe Germany
Kaiser Friedrich Promenade 2
61348 Bad Homburg
Duitsland
Tel: 06172 983 560

Voor Zweden:
Swedish Orphan AB
Drottninggatan 98
111 60 Stockholm
Zweden
Tel: 08 402 83 30

Voor Finland:
Oy Orphan Finland Ab
ElectroCity
Tykistökatu 4D
20520 Turku
Finland
Tel: 02 410 17 54

Voor Denemarken:
Orphan Denmark A/S
Wilders Plads
Bygning V
1403 København K
Denemarken
Tel: 32 96 68 69