

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CYSTAGON 50 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Cysteamin (als Mercaptaminbitartrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Weiß, opake Hartkapseln, beschriftet mit CYSTA 50 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  $1/4$  bis  $1/6$  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  $1,95/\text{m}^2/\text{Tag}$ .

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 g/m<sup>2</sup> überschritten, über das Auftreten eines Syndroms ähnlich dem Ehlers-Danlos-Syndrom sowie 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 g/m<sup>2</sup>/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 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 so lange 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.

Untersuchungen	<i>Häufig:</i> Abnormale Leberfunktionstests
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Gelegentlich:</i> Leukopenie
Erkrankungen des Nervensystems	

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

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 Nierenallotransplantats 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 g/m<sup>2</sup> überschritten, wurde über das Auftreten eines Syndroms ähnlich dem Ehlers-Danlos-Syndrom und Gefäßstörungen im Bereich der Ellbogen berichtet. In einigen Fällen waren diese Hautläsionen mit vaskulärer Proliferation, Hautstreifen und Knochenläsionen assoziiert, die erstmals bei einer Röntgenuntersuchung auffielen. Bei den berichteten Knochenkrankungen 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. 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  $< 0,2$  nmol Hemicystin/mg Protein. Bei Personen, die für Cystinose heterozygot veranlagt sind, beträgt der Cystingehalt in der Regel  $< 1,0$  nmol Hemicystin/mg Protein. Bei Personen mit nephropathischer Cystinose liegt der leukozytäre Cystingehalt dagegen über 2 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  $1,8 \pm 0,8$  Std.) etwas später als die höchste Plasma-Cysteaminkonzentration (Mittelwert  $\pm$  SD; nach  $1,4 \pm 0,4$  Std.) und kehrt zu seinem Ausgangswert zurück, wenn die Plasma-Cysteaminkonzentration sechs Stunden nach der Verabreichung der Dosis abfällt.

In einer klinischen Studie betragen die Ausgangswerte des leukozytären Cystingehalts 3,73 (0,13 bis 19,8) nmol Hemicystin/mg Protein; diese Werte konnten mit Cysteamin-Dosierungen von 1,3 bis 1,95 g/m<sup>2</sup>/Tag nahe 1 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 nmol Hemicystin/mg Protein lag; diese Ergebnisse wurden mit denjenigen einer historischen Kontrollgruppe von 17 plazebobehandelten 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  $1,7 \pm 0,2$  nmol Hemicystin/mg Protein. In der Cysteamin-Gruppe konnte die glomeruläre Funktion erhalten werden. Demgegenüber kam es bei den plazebobehandelten 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.

### **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 Gewichtszunahme 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 E172

## **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/1/97/039/001 (100 Hartkapseln pro Flasche), EU/1/97/039/002 (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**

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



## 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.

Weißer, 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  $1/4$  bis  $1/6$  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  $1,95/\text{m}^2/\text{Tag}$ . 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 g/m<sup>2</sup> 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 g/m<sup>2</sup>/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 Cysteaminhaltige 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 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.

Untersuchungen	<i>Häufig:</i> Abnormale Leberfunktionstests
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Gelegentlich:</i> Leukopenie
Erkrankungen des Nervensystems	

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

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 Nierenallotransplantats 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 g/m<sup>2</sup> 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 auffielen. Bei den berichteten Knochenkrankungen 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. 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  $< 0,2$  nmol Hemicystin/mg Protein. Bei Personen, die für Cystinose heterozygot veranlagt sind, beträgt der Cystingehalt in der Regel  $< 1,0$  nmol Hemicystin/mg Protein. Bei Personen mit nephropathischer Cystinose liegt der leukozytäre Cystingehalt dagegen über  $2$  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  $1,8 \pm 0,8$  Std.) etwas später als die höchste Plasma-Cysteaminkonzentration (Mittelwert  $\pm$  SD; nach  $1,4 \pm 0,4$  Std.) und kehrt zu seinem Ausgangswert zurück, wenn die Plasma-Cysteaminkonzentration sechs Stunden nach der Verabreichung der Dosis abfällt.

In einer klinischen Studie betragen die Ausgangswerte des leukozytären Cystingehalts  $3,73$  ( $0,13$  bis  $19,8$ ) nmol Hemicystin/mg Protein; diese Werte konnten mit Cysteamin-Dosierungen von  $1,3$  bis  $1,95$  g/m<sup>2</sup>/Tag nahe  $1$  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  $2$  nmol Hemicystin/mg Protein lag; diese Ergebnisse wurden mit denjenigen einer historischen Kontrollgruppe von 17 plazebobehandelten 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  $1,7 \pm 0,2$  nmol Hemicystin/mg Protein. In der Cysteamin-Gruppe konnte die glomeruläre Funktion erhalten werden. Demgegenüber kam es bei den plazebobehandelten 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.

### **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 Gewichtszunahme 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 E172

## **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**

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



## **ANHANG II**

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS,  
DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS  
INVERKEHRBRINGEN**

**A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift der Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Orphan Europe SARL  
Immeuble "Le Wilson"  
70, Avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankreich

oder

Orphan Europe SARL  
Parc d'Activités des Peupliers  
39, rue des Peupliers, Bâtiment K  
F-92000 Nanterre  
Frankreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2)

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**ÄUSSERE VERPACKUNG CYSTAGON 50 mg x 100 Hartkapseln**  
**ÄUSSERE VERPACKUNG CYSTAGON 50 mg x 500 Hartkapseln**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CYSTAGON 50 mg Hartkapseln  
Cysteamin

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Cysteamin (als Mercaptaminbitartrat).

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

100 Hartkapseln (einschließlich einer Trockenmitteleinheit pro Flasche)  
500 Hartkapseln (einschließlich einer Trockenmitteleinheit pro Flasche)

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {Monat/Jahr}

### **9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über +25°C lagern.

Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Orphan Europe SARL  
Immeuble "Le Wilson"  
70, Avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/97/039/001 – 100 Hartkapseln  
EU/1/97/039/002 – 500 Hartkapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

CH.-B.: {Nummer}

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Cystagon 50 mg

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**ÄUSSERE VERPACKUNG CYSTAGON 150 mg x 100 Hartkapseln**  
**ÄUSSERE VERPACKUNG CYSTAGON 150 mg x 500 Hartkapseln**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CYSTAGON 150 mg Hartkapseln  
Cysteamin

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält 150 mg Cysteamin (als Mercaptaminbitartrat)

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

100 Hartkapseln (einschließlich einer Trockenmitteleinheit pro Flasche)  
500 Hartkapseln (einschließlich einer Trockenmitteleinheit pro Flasche)

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {Monat/Jahr}

### **9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Orphan Europe SARL  
Immeuble "Le Wilson"  
70, Avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/97/039/003 - 100 Hartkapseln  
EU/1/97/039/004 - 500 Hartkapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

CH.-B.: {Nummer}

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Cystagon 150 mg



## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**INNERE VERPACKUNG CYSTAGON 50 mg x 100 Hartkapseln**  
**INNERE VERPACKUNG CYSTAGON 50 mg x 500 Hartkapseln**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CYSTAGON 50 mg Hartkapseln  
Cysteamin

### **2. WIRKSTOFFE)**

Jede Hartkapsel enthält 50 Cysteamin (als Mercaptaminbitartrat).

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

100 Hartkapseln (einschließlich einer Trockenmitteleinheit pro Flasche)  
500 Hartkapseln (einschließlich einer Trockenmitteleinheit pro Flasche)

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {Monat/Jahr}

### **9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Orphan Europe SARL  
Immeuble "Le Wilson"  
70, Avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/97/039/001 – 100 Hartkapseln  
EU/1/97/039/002 – 500 Hartkapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

CH.-B.: {Nummer}

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**INNERE VERPACKUNG CYSTAGON 150 mg x 100 Hartkapseln**  
**INNERE VERPACKUNG CYSTAGON 150 mg x 500 Hartkapseln**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CYSTAGON 150 mg Hartkapseln  
Cysteamin

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält 150 mg Cysteamin (als Mercaptaminbitartrat).

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

100 Hartkapseln (einschließlich einer Trockenmitteleinheit pro Flasche)  
500 Hartkapseln (einschließlich einer Trockenmitteleinheit pro Flasche)

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {Monat/Jahr}

### **9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Orphan Europe SARL  
Immeuble "Le Wilson"  
70, Avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/97/039/003 – 100 Hartkapseln  
EU/1/97/039/004 – 500 Hartkapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

CH.-B.: {Nummer}

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

**B. PACKUNGSBEILAGE**

**GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER**  
**CYSTAGON 50 mg Hartkapseln**  
**CYSTAGON 150 mg Hartkapseln**  
**Cysteaminbitartrat (Mercaptaminbitartrat)**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist CYSTAGON und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von CYSTAGON beachten?
3. Wie ist CYSTAGON anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CYSTAGON aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

**1. WAS IST CYSTAGON UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Cystinose ist eine Stoffwechselkrankheit, die als „nephropathische Cystinose“ bezeichnet wird. Sie ist gekennzeichnet durch eine abnormale Anhäufung der Aminosäure Cystin in verschiedenen Organen, wie z.B. Nieren, Augen, Muskeln, Bauchspeicheldrüse und Gehirn. Das angehäuften Cystin führt zu einer Schädigung der Nieren, so dass es zu einem verstärkten Verlust von Glukose, Eiweiß und Elektrolyten kommt. In Abhängigkeit vom Lebensalter sind unterschiedliche Organe betroffen.

CYSTAGON wird zur Behandlung dieser seltenen vererbaren Erkrankung verordnet. CYSTAGON ist ein Arzneimittel, welches mit Cystin reagiert und dessen Gehalt in den Zellen vermindert.

**2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON CYSTAGON BEACHTEN?**

**CYSTAGON darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie oder Ihr Kind überempfindlich (allergisch) gegenüber Cysteaminbitartrat oder Penicillamin oder einen der sonstigen Bestandteile von Cystagon sind;
- wenn Sie schwanger sind; dies gilt insbesondere für das erste Drittel der Schwangerschaft;
- wenn Sie stillen.

**Besondere Vorsicht bei der Anwendung von CYSTAGON ist erforderlich:**

- Wenn die Krankheit bei Ihnen oder bei Ihrem Kind durch eine Messung des Cystingehalts der weißen Blutkörperchen bestätigt worden ist, muss die Behandlung mit CYSTAGON so bald wie möglich begonnen werden.
- Bei Kindern, die mit hohen Dosen von unterschiedlichen Cysteamin-Präparaten behandelt wurden, wurde vereinzelt über das Auftreten von Hautveränderungen an den Ellbogen in Form von kleinen harten Klumpen berichtet. Diese Hautveränderungen waren mit Hautstreifen und Knochenschäden, wie z.B. Brüche und Knochenverformungen, sowie mit Gelenkerschlaffung verbunden.

- Ihr Arzt kann dafür sorgen, dass in regelmäßigen Abständen körperliche Untersuchungen oder Röntgenuntersuchungen zur Kontrolle der Wirkungen des Arzneimittels auf Haut und Knochen durchgeführt werden. Es empfiehlt sich für Sie oder für Ihr Kind, die Haut regelmäßig selbst zu kontrollieren. Falls ungewöhnliche Haut- oder Knochenveränderungen auftreten, verständigen Sie bitte umgehend Ihren Arzt.
- Ihr Arzt kann dafür sorgen, dass die Zahl der Blutzellen in regelmäßigen Abständen kontrolliert wird.
- Es wurde nicht nachgewiesen, dass CYSTAGON eine Anhäufung von Cystinkristallen im Auge verhindert. Falls Cysteamin-Augentropfen zu diesem Zweck verwendet werden, sollte diese Anwendung fortgesetzt werden.
- Im Gegensatz zu Phosphocysteamin, einem anderen eng mit Cysteaminbitartrat verwandten Wirkstoff, enthält CYSTAGON kein Phosphat. Unter Umständen erhalten Sie bereits Phosphat-Ergänzungsmittel. Die Dosierung dieser Ergänzungsmittel muss gegebenenfalls geändert werden, falls Phosphocysteamin durch CYSTAGON ersetzt wird.
- Zur Vermeidung der Gefahr einer Aspiration in die Lunge sollten Kindern unter 6 Jahren keine Kapseln verabreicht werden.

Bei Anwendung von CYSTAGON mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden bzw. vor kurzem angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

#### **Bei Einnahmen von CYSTAGON mit Nahrungsmitteln und Getränken:**

Bei Kindern unter sechs Jahren kann man die Hartkapseln öffnen und den Inhalt in bzw. über die Nahrung streuen (z. B. Milch, Kartoffeln oder stärkehaltige Nahrungsmittel) oder der Nahrung beimischen. Geben Sie das Arzneimittel nicht in säurehaltige Getränke wie z. B. Orangensaft. Fragen Sie Ihren Arzt, wie Sie genau vorgehen müssen.

#### **Schwangerschaft**

Nehmen Sie CYSTAGON nicht ein, wenn Sie schwanger sind. Suchen Sie bitte Ihren Arzt auf, falls Sie beabsichtigen, schwanger zu werden.

#### **Stillzeit**

Während der Stillzeit darf CYSTAGON nicht eingenommen werden.

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:**

CYSTAGON kann zu Schläfrigkeit führen. Zu Beginn der Behandlung sollten Sie bzw. Ihr Kind so lange keine gefährlichen Tätigkeiten verrichten, bis die Wirkungen des Arzneimittel gut bekannt ist.

### **3. WIE IST CYSTAGON ANZUWENDEN?**

Wenden Sie CYSTAGON immer genau nach Anweisung Ihres Arztes oder des Arztes Ihres Kindes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die CYSTAGON-Dosierung, die Ihnen bzw. Ihrem Kind verordnet wurde, richtet sich nach Ihrem Körpergewicht und Alter bzw. nach demjenigen Ihres Kindes.

Bei Kindern bis zu 12 Jahren richtet sich die Dosis nach der Körpergröße (Körperoberfläche). Die übliche Dosis liegt bei 1,30 g/m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag.

Bei Patienten über 12 Jahren und einem Körpergewicht über 50 kg beträgt die übliche Dosis 2 g/Tag. In jedem Fall soll die übliche Dosis 1,95 g/m<sup>2</sup>/Tag nicht überschreiten.

CYSTAGON wird ausschließlich geschluckt (orale Anwendung), wobei die Anweisungen des Arztes streng einzuhalten sind. Damit CYSTAGON richtig wirkt, müssen Sie folgendes beachten:

- Halten Sie sich an die Anweisungen Ihres Arztes. Erhöhen oder vermindern Sie die Dosierung nicht ohne seine vorherige Zustimmung.
- Kinder unter sechs Jahren dürfen die Hartkapseln nicht verwenden, da sie diese unter Umständen nicht schlucken können, so dass Erstickungsgefahr besteht. Bei Kindern unter sechs Jahren kann man die Hartkapseln öffnen und den Inhalt in bzw. über die Nahrung streuen (z. B. Milch, Kartoffeln oder stärkehaltige Nahrungsmittel) oder der Nahrung beimischen. Geben Sie

das Arzneimittel nicht in säurehaltige Getränke wie z. B. Orangensaft. Fragen Sie Ihren Arzt, wie Sie genau vorgehen müssen.

- Neben CYSTAGON besteht Ihre Therapie bzw. diejenige Ihres Kindes aus Zusätzen zur Nahrung, um wichtige Elektrolyte, die über die Nieren verloren wurden, zu ersetzen. Bei der Verwendung dieser Nahrungszusätze müssen Sie sich streng an die Anweisungen des Arztes halten. Falls mehrere Dosen der Nahrungszusätze vergessen wurden oder wenn es zu Schwäche oder Schläfrigkeit kommt, informieren Sie Ihren Arzt.
- Zur Bestimmung der korrekten CYSTAGON-Dosierung sind regelmäßige Blutuntersuchungen erforderlich, um die in den weißen Blutkörperchen (Leukozyten) enthaltene Menge an Cystin zu messen. Der Arzt wird diese Blutuntersuchungen veranlassen. Darüber hinaus müssen regelmäßige Blut- und Urinalysen stattfinden, um die Konzentration der wichtigsten Elektrolyte im Körper zu bestimmen und dem Arzt zu ermöglichen, die Dosierung der Nahrungszusätze genau anzupassen.

CYSTAGON sollte viermal täglich – alle 6 Stunden – eingenommen werden, nach Möglichkeit unmittelbar im Anschluss an eine Mahlzeit oder zu den Mahlzeiten. Es ist wichtig, das Arzneimittel möglichst genau alle 6 Stunden einzunehmen.

Je nach Anweisung Ihres Arztes sollte CYSTAGON lebenslang eingenommen werden.

**Wenn Sie eine größere Menge von CYSTAGON eingenommen haben, als Sie sollten :**

Falls eine zu hohe Dosis eingenommen wurde oder falls es zu Schläfrigkeit kommt, müssen Sie umgehend den Arzt oder die Notfallaufnahme eines Krankenhauses verständigen.

**Wenn Sie die Einnahme von CYSTAGON vergessen haben:**

Falls Sie eine Dosis vergessen haben, müssen Sie diese so bald wie möglich nachholen - es sei denn, die folgende Dosis ist innerhalb der nächsten zwei Stunden fällig. In diesem Falle überspringen Sie die vergessene Dosis und halten sich anschließend wieder an das verordnete Dosierungsschema. Nehmen Sie keine doppelte Dosis ein, um vergessene Einzeldosen nachzuholen.

#### **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann CYSTAGON Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Manche Personen werden bei Verwendung von CYSTAGON schläfrig, bzw. ihre Wachsamkeit lässt nach. Sorgen Sie dafür, dass Sie wissen, wie Sie bzw. Ihr Kind (der Patient) auf dieses Arzneimittel reagieren, bevor Sie etwas tun, was bei eingeschränkter Wachsamkeit gefährlich sein kann.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden wie folgt erfasst: sehr häufig (bei mindestens einem von 10 Patienten), häufig (bei mindestens einem von 100 Patienten), gelegentlich (bei mindestens einem von 1.000 Patienten), selten (bei mindestens einem von 10.000 Patienten), sehr selten (bei mindestens einem von 100.000 Patienten).

- Sehr häufig: Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Appetitverlust, Fieber und Lethargie.
- Häufig: Bauchschmerzen oder Bauchbeschwerden, unangenehmer Mund- und Körpergeruch, Hautausschlag, Gastroenteritis (Magen-Darm-Infektion), Müdigkeit, Kopfschmerzen, Enzephalopathie (Hirnerkrankung) und Leberfunktionstest-Abnormalitäten.
- Gelegentlich: Hautstreifen, Hautschäden (kleine harte Klumpen an den Ellbogen), Gelenkerschlaffung, Beinschmerzen, Knochenbrüche, Skoliose (Wirbelsäulenverkrümmung), Knochenverformung und -brüchigkeit, Haarentfärbung, schwere allergische Reaktionen, Schläfrigkeit, Krampfanfälle, Nervosität, Halluzinationen, Verminderung der Anzahl weißer Blutkörperchen, Magen-Darm-Geschwür gekennzeichnet durch Blutungen im Verdauungstrakt



und Auswirkungen auf die Nieren, die sich durch Anschwellen der Extremitäten und Gewichtszunahme zeigen.

Da einige der aufgeführten Nebenwirkungen ernsthaft sind, fragen Sie Ihren Arzt oder den Arzt Ihres Kindes nach deren Anzeichen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

## **5. WIE IST CYSTAGON AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

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

## **6. WEITERE INFORMATIONEN**

### **Was CYSTAGON enthält**

- Der Wirkstoff ist Cysteaminbitartrat (Mercaptaminbitartrat). Jede Hartkapsel CYSTAGON 50 mg enthält 50 mg Cysteamin (als Mercaptaminbitartrat). Jede Hartkapsel CYSTAGON 150 mg enthält 150 mg Cysteamin (als Mercaptaminbitartrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, Maisquellstärke, Magnesiumstearat, Natriumdodecylsulfat, hochdisperses Silicumdioxid, Croscarmellose-Natrium; Kapselhülse: Gelatine, Titandioxid, schwarze Drucktinte auf den Hartkapseln (E172).

### **Wie CYSTAGON aussieht und Inhalt der Packung**

Hartkapseln

- Cystagon 50 mg: weiße, opake Hartkapseln, beschriftet mit CYSTA 50 mg auf dem Kapselunterteil oder MYLAN auf dem Kapseloberteil. Flaschen zu 100 oder 500 Hartkapseln. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

- Cystagon 150 mg: weiße, opake Hartkapseln, beschriftet mit CYSTAGON 150 auf dem Kapselunterteil und MYLAN auf dem Kapseloberteil.

Flaschen zu 100 oder 500 Hartkapseln. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

Orphan Europe SARL  
Immeuble “Le Wilson”  
70, Avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Frankreich

oder

Orphan Europe SARL  
Parc d'Activités des Peupliers  
39, rue des Peupliers, Bâtiment K  
F-92000 Nanterre  
Frankreich

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**Belgique/België/Belgien**

Orphan Europe Benelux  
Koning Albert I laan 48 bus 3  
BE-1780 Wemmel (Brussels)  
Tél/Tel: +32 2 46101 36

**Lietuva**

Orphan Europe AB  
Isafjordsgatan 30C, plan 3  
S-164 40 Kista  
Švedija  
Tel: + 46 8 545 80 230

**България**

Orphan Europe (Germany) GmbH  
Eberhard-Finckh-Straße 55  
D-89075 Ulm  
Германия  
Tel: +49 731 140 554 0

**Luxembourg/Luxemburg**

Orphan Europe Benelux  
Koning Albert I laan 48 bus 3  
BE-1780 Wemmel (Brussels)  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 2 46101 36

**Česká republika**

Orphan Europe (Germany) GmbH  
Eberhard-Finckh-Straße 55  
D-89075 Ulm  
Německo  
Tel: +49 731 140 554 0

**Magyarország**

Orphan Europe (Germany) GmbH  
Eberhard-Finckh-Straße 55  
D-89075 Ulm  
Németország  
Tel: +49 731 140 554 0

**Danmark**

Orphan Europe AB  
Isafjordsgatan 30C, plan 3  
S-164 40 Kista  
Sverige  
Tlf : +46 8 545 80 230

**Malta**

Orphan Europe SARL  
Immeuble "Le Wilson"  
70 avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Franza  
Tel: +33 1 47 73 64 58

**Deutschland**

Orphan Europe (Germany) GmbH  
Eberhard-Finckh-Straße 55  
D-89075 Ulm  
Tel: +49 731 140 554 0

**Nederland**

Orphan Europe Benelux  
Koning Albert I laan 48 bus 3  
BE-1780 Wemmel (Brussels)  
België  
Tel: +32 2 46101 36

**Eesti**

Orphan Europe AB  
Isafjordsgatan 30C, plan 3  
S-164 40 Kista  
Rootsi  
Tel: + 46 8 545 80 230

**Ελλάδα**

Orphan Europe SARL  
Immeuble “Le Wilson”  
70 avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Γαλλία  
Τηλ: +33 1 47 73 64 58

**España**

Orphan Europe, S.L.  
C/ Isla de la Palma, 37, 2<sup>a</sup> planta  
E-28700 San Sebastián de los Reyes, Madrid  
Tel: + 34 91 659 28 90

**France**

Orphan Europe SARL  
Immeuble “Le Wilson”  
70 avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

**Hrvatska**

Orphan Europe SARL  
Immeuble “Le Wilson”  
70 avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Francuska  
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

**Ireland**

Orphan Europe (UK) Ltd.  
Isis House, 43 Station road  
Henley-on-Thames  
Oxfordshire RG9 1AT – UK  
United Kingdom  
Tel: +44 1491 414333

**Ísland**

Orphan Europe AB  
Isafjordsgatan 30C, plan 3  
S-164 40 Kista  
Svíþjóð  
Simi:+46 8 545 80 230

**Norge**

Orphan Europe AB  
Isafjordsgatan 30C, plan 3  
S-164 40 Kista  
Sverige  
Tlf : +46 8 545 80 230

**Österreich**

Orphan Europe (Germany) GmbH  
Eberhard-Finckh-Straße 55  
D-89075 Ulm  
Deutschland  
Tel: +49 731 140 554 0

**Polska**

Orphan Europe (Germany) GmbH  
Eberhard-Finckh-Straße 55  
D-89075 Ulm  
Niemcy  
Tel: +49 731 140 554 0

**Portugal**

Orphan Europe, S.L.  
C/ Isla de la Palma, 37, 2<sup>a</sup> planta  
E-28700 San Sebastián de los Reyes, Madrid  
Espanha  
Tel: +34 91 659 28 90

**România**

Orphan Europe (Germany) GmbH  
Eberhard-Finckh-Straße 55  
D-89075 Ulm  
Germania  
Tel: +49 731 140 554 0

**Slovenija**

Orphan Europe (Germany) GmbH  
Eberhard-Finckh-Straße 55  
D-89075 Ulm  
Nemčija  
Tel: +49 731 140 554 0

**Slovenská republika**

Orphan Europe (Germany) GmbH  
Eberhard-Finckh-Straße 55  
D-89075 Ulm  
Nemecko  
Tel: +49 731 140 554 0

**Italia**

Orphan Europe (Italy) Srl  
Via Marostica, 1  
I-20146 Milano  
Tel: +39 02 487 87 173

**Κύπρος**

Orphan Europe SARL  
Immeuble “Le Wilson”  
70 avenue du Général de Gaulle  
F – 92800 Puteaux  
Γαλλία  
Τηλ : +33 1 47 73 64 58

**Latvija**

Orphan Europe AB  
Isafjordsgatan 30C, plan 3  
S-164 40 Kista  
Zviedrija  
Tel: + 46 8 545 80 230

**Suomi/Finland**

Orphan Europe AB  
Isafjordsgatan 30C, plan 3  
S-164 40 Kista  
Sverige  
Puh/Tel : +46 8 545 80 230

**Sverige**

Orphan Europe AB  
Isafjordsgatan 30C, plan 3  
S-164 40 Kista  
Tel : +46 8 545 80 230

**United Kingdom**

Orphan Europe (UK) Ltd.  
Isis House, 43 Station road  
Henley-on-Thames  
Oxfordshire RG9 1AT - UK  
Tel: +44 (0)1491 414333

**Stand der Information:**

## **Anhang IV**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründungen für die Empfehlung einer  
Zulassungsänderung**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des Evaluierungsberichts des PRACs über die PSUR für Cystagon lauten die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRACs wie folgt:

“Das nephrotische Syndrom ist in Abschnitt 4.8 der SmPC als ADR mit “seltener” Häufigkeit aufgeführt. Trotzdem sollte der Abschnitt 4.8 der SmPC so aktualisiert werden, dass auf die exakte Anzahl der gemeldeten Fälle kein Bezug genommen werden sollte, weil die Zahlen überholt sind oder schnell veralten können und für den verschreibenden Arzt nicht informativ sind.

Im Artikel von Besouw et al (2011) beschreiben die Autoren 6 männliche pädiatrische Patienten mit Zystinose (Alter beim ersten Auftreten zwischen 3-15 Jahren), die negative Beeinträchtigungen unter der Einnahme von Cysteamin erfahren haben. Darunter berichteten alle von vaskulären Ellenbogenläsionen, aber auch von neurologischen Symptomen (1 Fall), Knochen- und Muskelschmerzen (2 Fälle), und Hautstreifen (2 Fälle). Bei 3 Patienten überschritt die tägliche Cysteamin-Dosis das empfohlene Maximum von 1,95 g/m(2)/Tag. Die Reduzierung der Dosis führte bei allen Patienten zur Verbesserung der Anzeichen und Symptome (positive Dechallenge), was auf einen ursächlichen Zusammenhang mit der Cysteamin Verwaltung schließen lässt.

Der SmPC Abschnitt 4.4 umfasst eine Warnung/Vorsichtsmaßregel für die Verwendung bei Kindern, die mit hohen Dosen Cystagon behandelt werden, basierend auf bereits gemeldeten Fällen von EDS auf Ellenbogen, mit der Empfehlung, regelmäßig die Haut zu überwachen und Röntgenuntersuchungen des Knochens in Betracht zu ziehen, und die Cystagon Dosis zu verringern, wenn ähnliche oder Knochenanomalien auftreten. Das PRAC ist der Auffassung, dass keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen notwendig sind, aber die neuen Daten rechtfertigen eine Aktualisierung der Warnung, sodass sie auf alle anderen vaskulären Ellenbogenläsionen erweitert wird, die bei Kindern auftraten, um die Hautläsionen in der SmPC besser zu reflektieren und charakterisieren.

Daher ist das PRAC der Ansicht, hinsichtlich der verfügbaren Daten zum nephrotischen Syndrom, negativen Beeinträchtigungen und Hautläsionen, die bei Kindern berichtet wurden, dass Änderungen an der Produktinformation gerechtfertigt sind.”

Das CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen vom PRAC zu.

## **Gründe für die Empfehlung einer Zulassungsänderung**

Auf der Basis der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Cystagon ist das CHMP der Meinung, dass die Nutzen-Risiko-Bilanz der medizinischen Produkte, die den Wirkstoff Mercaptaminbitartrat enthalten, der positiven Stellungnahme zu den vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation unterliegt.

Das CHMP empfiehlt, dass die Zulassung geändert werden sollte.