

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CYSTAGON 50 mg Capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 50 mg di cisteamina (come mercaptamina bitartrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Capsule rigide opache, di colore bianco, con impresso CYSTA 50 sul corpo della capsula e RECORDATI RARE DISEASES sulla testa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CYSTAGON è indicato per il trattamento della cistinosi nefropatica manifesta. La cisteamina riduce l'accumulo della cistina in alcune cellule (ad esempio leucociti e cellule muscolari ed epatiche) di pazienti con cistinosi nefropatica e, se il trattamento è iniziato precocemente, ritarda la comparsa di insufficienza renale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con CYSTAGON va iniziato sotto la guida di un medico esperto nel trattamento della cistinosi.

Lo scopo della terapia è di mantenere i livelli di cistina leucocitaria al di sotto di 1 nmol emicistina/mg di proteina. I livelli leucocitari di cistina devono essere quindi determinati sistematicamente per adattare il dosaggio, cioè venir misurati 5 o 6 ore dopo la somministrazione, frequentemente controllati all'inizio della terapia (ad esempio mensilmente) ed in seguito ogni 3-4 mesi quando si è raggiunto un dosaggio stabile.

- *Per i bambini fino a 12 anni di età* il dosaggio di CYSTAGON deve essere stabilito in base alla superficie corporea (g/m²/giorno). La dose raccomandata è 1,30 g/m²/giorno di base libera suddivisa in quattro dosi giornaliere.
- *Per pazienti oltre 12 anni di età e 50 kg di peso corporeo* la dose di CYSTAGON raccomandata è 2 g/giorno suddivisa in quattro dosi giornaliere.

Il dosaggio iniziale dovrà essere tra 1/4 e 1/6 della dose prevista di mantenimento, aumentando gradualmente in 4-6 settimane per evitare intolleranza. La dose può essere aumentata se la tolleranza è buona e se il tasso di cistina leucocitaria rimane > 1 nmol emicistina/mg di proteina. La dose massima di CYSTAGON utilizzata in test clinici è stata di 1,95 g/m²/giorno.

Non è raccomandato l'uso di dosi superiori a 1,95 g/m²/giorno (vedere paragrafo 4.4).

La tolleranza della cisteamina a livello digestivo migliora se il medicinale viene assunto con i pasti o subito dopo.

Ai bambini di circa sei anni o meno che potrebbero correre il rischio di aspirazione, le capsule rigide vanno aperte ed il contenuto spruzzato sul cibo. L'esperienza indica che alimenti come latte, patate ed altri prodotti amidacei sono ben adatti ad essere mescolati con la polvere di CYSTAGON. Bevande

acide come succo d'arancia vanno però evitate in quanto la polvere non si mescola bene e può formare un precipitato.

Pazienti sotto dialisi o dopo un trapianto:

Occasionalmente si è notato che certe forme di cisteamina sono meno ben tollerate (ossia comportando un numero maggiore di eventi avversi) in pazienti sotto dialisi. Pertanto si raccomanda di monitorare accuratamente i livelli leucocitari di cistina.

Pazienti con insufficienza epatica:

L'adattamento della dose non è in genere necessario ma i livelli leucocitari di cistina vanno controllati sistematicamente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. L'uso di CYSTAGON è controindicato durante l'allattamento. CYSTAGON non deve essere usato durante la gravidanza, in particolare durante il primo trimestre, se non in caso di assoluta necessità (vedere i paragrafi 4.6 e 5.3), poiché è teratogeno negli animali.

Il CYSTAGON è controindicato nei pazienti che manifestino ipersensibilità alla penicillamina.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per ottenere il massimo beneficio la terapia con CYSTAGON deve essere iniziata subito dopo conferma della diagnosi di cistinosi nefropatica.

La cistinosi nefropatica deve essere diagnosticata sulla base di segni clinici e di analisi biochimiche (misura dei livelli leucocitari di cistina).

Casi di sindrome simil Ehlers Danlos e disturbi vascolari al gomito sono stati segnalati nei bambini trattati con dosi elevate di diversi preparati a base di cisteamina (cisteamina cloridrato, cisteamina o cisteamina bitartrato), per lo più superiori alla dose massima di 1,95 g/m²/giorno. Queste lesioni cutanee erano associate a proliferazione vascolare, a strie cutanee e a lesioni ossee.

Si raccomanda, pertanto, di tenere sotto controllo regolarmente la cute e di considerare un esame radiografico delle ossa, se necessario. Deve essere consigliato anche l'autoesame della cute da parte del paziente o dei genitori. Se compaiono simili anomalie cutanee o ossee, si raccomanda di ridurre la dose di CYSTAGON.

Non è raccomandato l'uso di dosi superiori a 1,95 g/m²/giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Si raccomanda di controllare regolarmente la conta delle cellule ematiche.

La somministrazione orale di cisteamina non evita il depositarsi di cristalli di cistina nell'occhio, per cui, se si usa una soluzione oftalmica di cisteamina a questo scopo, tale uso deve essere continuato.

Al contrario della fosfocisteamina, CYSTAGON non contiene fosfati. La maggioranza dei pazienti già riceve supplementi di fosfati e la dose di questi ultimi dovrà probabilmente essere modificata quando CYSTAGON sostituisce la fosfocisteamina.

Le capsule rigide intere di CYSTAGON non vanno somministrate a bambini al di sotto di circa 6 anni a causa del rischio di aspirazione (vedere paragrafo 4.2).

Non ingerire il contenitore di essiccante posto all'interno del flacone.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Il CYSTAGON può essere somministrato insieme con altri prodotti a base di elettroliti e sali minerali necessari nel trattamento della sindrome di Fanconi, come pure con vitamina D e con ormoni tiroidei. Indometacina e CYSTAGON sono stati usati contemporaneamente in alcuni pazienti. In caso di pazienti con trapianti renali, trattamenti anti-rigetto sono stati usati insieme con cisteamina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di cisteamina bitartrato in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva, teratogenesi compresa (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Non sono nemmeno noti eventuali effetti sulla gravidanza della cistinosi non trattata.

Di conseguenza, CYSTAGON non deve essere usato durante la gravidanza, in particolare durante il primo trimestre, se non in caso di assoluta necessità.

Se viene diagnosticata o pianificata una gravidanza, il trattamento deve essere attentamente riconsiderato e la paziente deve essere avvisata del possibile rischio teratogenico della cisteamina.

Allattamento

Non si sa se CYSTAGON venga escreto nel latte umano. In ogni caso, dati i risultati di alcuni studi animali condotti su madri che allattano e sui neonati (vedere paragrafo 5.3), l'uso di CYSTAGON è controindicato nelle donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

CYSTAGON altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

CYSTAGON può causare sonnolenza. Quando iniziano una tale terapia i pazienti non debbono praticare attività potenzialmente pericolose fin quando non saranno noti gli effetti di questo medicinale sulle capacità dell'individuo.

4.8 Effetti indesiderati

Si prevede che circa il 35% dei pazienti sperimenterà reazioni avverse, che coinvolgeranno principalmente il sistema gastrointestinale e il sistema nervoso centrale. Quando questi disturbi si manifestano all'inizio della terapia con cisteamina, una sospensione temporanea del trattamento seguita da una graduale ripresa può rivelarsi un approccio efficace per migliorare la tolleranza.

Di seguito sono elencati gli effetti indesiderati, suddivisi per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Esami diagnostici	<i>Comune:</i> Test della funzionalità epatica anomalo
Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Non comune:</i> Leucopenia
Patologie del sistema nervoso	<i>Comune:</i> Cefalea, encefalopatia <i>Non comune:</i> Sonnolenza, convulsioni
Patologie gastrointestinali	<i>Molto comune:</i> Vomito, nausea, diarrea <i>Comune:</i> Dolori addominali, alitosi, dispepsia, gastroenterite <i>Non comune:</i> Ulcera gastrointestinale
Patologie renali e urinarie	<i>Non comune:</i> Sindrome nefrotica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Comune:</i> Odore alterato della cute, eruzione cutanea <i>Non comune:</i> Alterazione del colore dei capelli, strie cutanee, fragilità cutanea (pseudotumore molluscoide sul gomito)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Non comune:</i> Iperestensione delle articolazioni, dolore alle gambe, ginocchio valgo, osteopenia, frattura da compressione, scoliosi.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>Molto comune</i> : Anoressia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Molto comune</i> : Letargia, piressia <i>Comune</i> : Astenia
Disturbi del sistema immunitario	<i>Non comune</i> : Reazione anafilattica
Disturbi psichiatrici	<i>Non comune</i> : Nervosismo, allucinazioni

Casi di sindrome nefrotica sono stati riportati entro 6 mesi dall'inizio della terapia con un progressivo recupero dopo la sospensione del trattamento. In alcuni casi, l'istologia ha mostrato una glomerulonefrite membranosa dell'omoinnesto renale e una nefrite interstiziale da ipersensibilità.

Casi di sindrome simil Ehlers-Danlos e disturbi vascolari al gomito sono stati segnalati nei bambini trattati cronicamente con dosi elevate di diversi preparati a base di cisteamina (cisteamina cloridrato, cisteamina o cisteamina bitartrato) per lo più superiori alla dose massima di 1,95 g/m²/giorno). In alcuni casi, queste lesioni cutanee erano associate a proliferazione vascolare, a strie cutanee e a lesioni ossee, rilevate nel corso di un esame radiografico. I disturbi ossei segnalati comprendevano ginocchio valgo, dolore alle gambe e iperestensione delle articolazioni, osteopenia, fratture da compressione e scoliosi.

Nei casi in cui è stato eseguito un esame istopatologico della cute, i risultati hanno indicato angioendoteliomatosi.

Un paziente è in seguito deceduto per ischemia cerebrale acuta con marcata vasculopatia.

In alcuni pazienti, le lesioni cutanee sul gomito sono regredite dopo la riduzione della dose di CYSTAGON.

Si ipotizza che il meccanismo d'azione della cisteamina si espliciti mediante l'interferenza con il cross-linking delle fibre di collagene (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sovradosaggio di cisteamina può causare progressiva letargia.

In caso di dosaggio eccessivo, occorre sostenere adeguatamente i sistemi respiratorio e cardiovascolare. Non si conosce antidoto specifico. Non si sa se la cisteamina possa essere rimossa per emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: prodotto dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, codice ATC: A16AA04.

I soggetti normali e quelli eterozigoti per la cistinosi hanno rispettivamente livelli leucocitari di cistina < 0,2 e solitamente al di sotto di 1 nmol emicistina/mg proteina. Soggetti con cistinosi nefropatica presentano un aumento dei livelli leucocitari di cistina superiore a 2 nmol emicistina/mg proteina.

La cisteamina reagisce con la cistina formando il disulfide misto di cisteamina e cistina, più cistina. Questo disulfide misto è quindi estratto dai lisosomi da un sistema di trasporto della lisina intatto. La diminuzione dei livelli leucocitari di cistina è correlata alla concentrazione plasmatica di cisteamina nelle sei ore successive alla somministrazione di CYSTAGON.

Il livello leucocitario di cistina raggiunge il minimo (valore medio (\pm ds): $1,8 \pm 0,8$ ore) leggermente più tardi rispetto alla concentrazione plasmatica massima di cisteamina (valore medio (\pm ds): $1,4 \pm 0,4$ ore) e ritorna al livello normale quando la concentrazione plasmatica di cisteamina diminuisce a 6 ore dopo il dosaggio.

In uno studio clinico i livelli di base di cistina leucocitaria erano di 3,73 (intervallo 0,13 - 19,8) nmol emicistina/mg proteina e si mantenevano vicino a 1 nmol emicistina/mg proteina con dosi di cisteamina comprese tra 1,3 e 1,95 g/m²/giorno.

In un precedente studio, 94 bambini affetti da cistinosi nefropatica erano stati trattati con cisteamina in dosi crescenti fino a raggiungere livelli leucocitari di cistina inferiori a 2 nmol emicistina/mg proteina da 5 a 6 ore dopo la somministrazione. Questi risultati furono paragonati a quelli di un gruppo di controllo storico di 17 bambini trattati con placebo. Le principali misure di valutazione dell'efficacia erano: la creatinina serica, la clearance di creatinina, e l'aumento di statura. Il livello medio di cistina leucocitaria raggiunto durante il trattamento fu $1,7 \pm 0,2$ nmol emicistina/mg proteina. Nei pazienti trattati con cisteamina la funzione glomerulare si mantenne inalterata. Nei pazienti trattati con placebo invece si osservò un graduale aumento di creatinina serica. I bambini trattati continuarono a crescere rispetto ai bambini non trattati, sebbene la velocità di crescita non risultò sufficiente da permettere a questi bambini di raggiungere i valori normali per la loro età. La funzione tubulare renale non era influenzata dal trattamento. Altri due studi mostrarono simili risultati.

In tutti gli studi la risposta dei pazienti era migliore quando il trattamento era iniziato in età precoce con una buona funzionalità renale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito ad una singola dose orale di cisteamina bitartrato equivalente a 1,05 g di cisteamina somministrata come base libera a volontari sani, i valori medi (\pm ds) del tempo in cui viene raggiunto il picco e del picco di concentrazione plasmatica sono rispettivamente di $1,4 (\pm 0,5)$ ore e di $4,0 (\pm 1,0)$ μ g/ml. Nei pazienti in stato stazionario, questi valori sono rispettivamente di $1,4 (\pm 0,4)$ ore e di $2,6 (\pm 0,9)$ μ g/ml dopo una dose variabile fra 225 e 550 mg.

Il cisteamina bitartrato (CYSTAGON) è bioequivalente a cisteamina cloridrato e fosfocisteamina.

La capacità di legame della cisteamina alle proteine del plasma *in vitro*, essenzialmente all'albumina, è indipendente dalla concentrazione plasmatica del farmaco nell'intervallo terapeutico, con un valore medio (\pm ds) del $54,1\% (\pm 1,5)$. La capacità di legame proteico plasmatico in pazienti in stato stazionario è simile: $53,1\% (\pm 3,6)$ e $51,1\% (\pm 4,5)$ rispettivamente a 1,5 e a 6 ore dopo la somministrazione della dose.

In uno studio farmacocinetico condotto su 24 volontari sani per 24 ore, la stima media (\pm ds) per l'emivita terminale di eliminazione è di $4,8 (\pm 1,8)$ ore.

È stato dimostrato che l'eliminazione di cisteamina non modificata attraverso l'urina varia tra lo 0,3% e il 1,7% della dose giornaliera totale in quattro pazienti; la maggior parte della cisteamina viene escreta come solfato.

Dati molto limitati suggeriscono che i parametri farmacocinetici della cisteamina possono non essere significativamente modificati in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. Non vi sono informazioni disponibili per i pazienti con insufficienza renale grave.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati eseguiti studi sulla genotossicità: nonostante in alcuni studi che prevedevano l'uso di cisteamina sia stata segnalata l'induzione di aberrazioni cromosomiche in linee cellulari eucariotiche in coltura, studi specifici con cisteamina bitartrato non hanno mostrato effetti mutageni nel test Ames, né effetti clastogeni nel test micronucleare nei topi.

Studi di riproduzione su animali da laboratorio hanno rivelato effetti embriofetotossici (riassorbimento e perdite post-annidamento) in ratti alla dose di 100 mg/kg/giorno, ed in conigli alla dose di 50 mg/kg/giorno di cisteamina. Effetti teratogeni sono stati descritti nei ratti quando viene somministrata cisteamina nel periodo di organogenesi alla dose di 100 mg/kg/giorno. Questa dose è equivalente a 0,6 g/m²/giorno nel ratto, cioè meno della metà della dose clinica di mantenimento consigliata per la cisteamina, vale a dire 1,30 g/m²/giorno. È stata anche osservata una diminuzione della fertilità alla dose di 375 mg/kg/giorno, dose alla quale l'aumento ponderale veniva ritardato. A questa dose, anche l'aumento ponderale e la sopravvivenza della prole durante l'allattamento sono risultati inferiori. Dosi elevate di cisteamina riducono la capacità delle madri di allattare al seno i loro piccoli. Singole dosi del farmaco inibiscono la secrezione di prolattina negli animali. La somministrazione di cisteamina nei ratti neonati ha causato cataratta.

Forti dosi di cisteamina per via orale o parenterale producono ulcere duodenali in ratti e topi ma non in scimmie. La somministrazione sperimentale di questo farmaco produce forte diminuzione di somatostatina in molte specie animali. Le conseguenze che potrebbero avere questi fenomeni in situazioni di uso clinico del farmaco non sono note.

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità con CYSTAGON.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:
cellulosa microcristallina
amido pregelatinizzato
magnesio stearato/sodio laurilsolfato
biossido di silicio colloidale
carbossimetilcellulosa sodica reticolata
Involucro della capsula:
gelatina
biossido di titanio

inchiostro nero sulle capsule rigide contenente E 172.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Tenere il contenitore ben chiuso per proteggerlo dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi HDPE da 100 e 500 capsule rigide. Ogni flacone contiene anche una unità di essiccante a base di granuli di carbone attivo e gel di silice granulare.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non pertinente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francia

8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/039/001 (100 capsule rigide per flacone), EU/1/97/039/002 (500 capsule rigide per flacone).

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 giugno 1997.
Data dell'ultimo rinnovo: 23 giugno 2007.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CYSTAGON 150 mg Capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 150 mg di cisteamina (come mercaptamina bitartrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Capsule rigide opache, di colore bianco, con impresso CYSTAGON 150 sul corpo della capsula e RECORDATI RARE DISEASES sulla testa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CYSTAGON è indicato per il trattamento della cistinosi nefropatica manifesta. La cisteamina riduce l'accumulo della cistina in alcune cellule (ad esempio leucociti e cellule muscolari ed epatiche) di pazienti con cistinosi nefropatica e, se il trattamento è iniziato precocemente, ritarda la comparsa di insufficienza renale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con CYSTAGON va iniziato sotto la guida di un medico esperto nel trattamento della cistinosi.

Lo scopo della terapia è di mantenere i livelli di cistina leucocitaria al di sotto di 1 nmol emicistina/mg di proteina. I livelli leucocitari di cistina devono essere quindi determinati sistematicamente per adattare il dosaggio, cioè venir misurati 5 o 6 ore dopo la somministrazione, frequentemente controllati all'inizio della terapia (ad esempio mensilmente) ed in seguito ogni 3-4 mesi quando si è raggiunto un dosaggio stabile.

- *Per i bambini fino a 12 anni di età* il dosaggio di CYSTAGON deve essere stabilito in base alla superficie corporea ($\text{g}/\text{m}^2/\text{giorno}$). La dose raccomandata è $1,30 \text{ g}/\text{m}^2/\text{giorno}$ di base libera suddivisa in quattro dosi giornaliere.
- *Per pazienti oltre 12 anni di età e 50 kg di peso corporeo* la dose di CYSTAGON raccomandata è $2 \text{ g}/\text{giorno}$ suddivisa in quattro dosi giornaliere.

Il dosaggio iniziale dovrà essere tra 1/4 e 1/6 della dose prevista di mantenimento, aumentando gradualmente in 4-6 settimane per evitare intolleranza. La dose può essere aumentata se la tolleranza è buona e se il tasso di cistina leucocitaria rimane $> 1 \text{ nmol emicistina}/\text{mg}$ di proteina. La dose massima di CYSTAGON utilizzata in test clinici è stata di $1,95 \text{ g}/\text{m}^2/\text{giorno}$.

Non è raccomandato l'uso di dosi superiori a $1,95 \text{ g}/\text{m}^2/\text{giorno}$ (vedere paragrafo 4.4).

La tolleranza della cisteamina a livello digestivo migliora se il medicinale viene assunto con i pasti o subito dopo.

Ai bambini di circa sei anni o meno che potrebbero correre il rischio di aspirazione, le capsule rigide vanno aperte ed il contenuto spruzzato sul cibo. L'esperienza indica che alimenti come latte, patate ed altri prodotti amidacei sono ben adatti ad essere mescolati con la polvere di CYSTAGON. Bevande

acide come succo d'arancia vanno però evitate in quanto la polvere non si mescola bene e può formare un precipitato.

Pazienti sotto dialisi o dopo un trapianto:

Occasionalmente si è notato che certe forme di cisteamina sono meno ben tollerate (ossia comportano un numero maggiore di eventi avversi) in pazienti sotto dialisi. Pertanto si raccomanda di monitorare accuratamente i livelli leucocitari di cistina.

Pazienti con insufficienza epatica:

L'adattamento della dose non è in genere necessario ma i livelli leucocitari di cistina vanno controllati sistematicamente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. L'uso di CYSTAGON è controindicato durante l'allattamento. CYSTAGON non deve essere usato durante la gravidanza, in particolare durante il primo trimestre, se non in caso di assoluta necessità (vedere i paragrafi 4.6. e 5.3), poiché è teratogeno negli animali.

Il CYSTAGON è controindicato nei pazienti che manifestino ipersensibilità alla penicillamina.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per ottenere il massimo beneficio la terapia con CYSTAGON deve essere iniziata subito dopo conferma della diagnosi di cistinosi nefropatica.

La cistinosi nefropatica deve essere diagnosticata sulla base di segni clinici e di analisi biochimiche (misura dei livelli leucocitari di cistina).

Casi di sindrome simil Ehlers-Danlos e disturbi vascolari al gomito sono stati segnalati nei bambini trattati con dosi elevate di diversi preparati a base di cisteamina (cisteamina cloridrato, cisteamina o cisteamina bitartrato) per lo più superiori alla dose massima di 1,95 mg/m²/giorno. Queste lesioni cutanee erano associate a proliferazione vascolare, a strie cutanee e a lesioni ossee.

Si raccomanda, pertanto, di tenere sotto controllo regolarmente la cute e di considerare un esame radiografico delle ossa, se necessario. Deve essere consigliato anche l'autoesame della cute da parte del paziente o dei genitori. Se compaiono simili anomalie cutanee o ossee, si raccomanda di ridurre la dose di CYSTAGON.

Non è raccomandato l'uso di dosi superiori a 1,95 g/m²/giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Si raccomanda di controllare regolarmente la conta delle cellule ematiche.

La somministrazione orale di cisteamina non evita il depositarsi di cristalli di cistina nell'occhio, per cui, se si usa una soluzione oftalmica di cisteamina a questo scopo, tale uso deve essere continuato.

Al contrario della fosfocisteamina, CYSTAGON non contiene fosfati. La maggioranza dei pazienti già riceve supplementi di fosfati e la dose di questi ultimi dovrà probabilmente essere modificata quando CYSTAGON sostituisce la fosfocisteamina.

Le capsule rigide intere di CYSTAGON non vanno somministrate a bambini al di sotto di circa 6 anni a causa del rischio di aspirazione (vedere paragrafo 4.2).

Non ingerire il contenitore di essiccante posto all'interno del flacone.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Il CYSTAGON può essere somministrato insieme con altri prodotti a base di elettroliti e sali minerali necessari nel trattamento della sindrome di Fanconi,

come pure con vitamina D e con ormoni tiroidei. Indometacina e CYSTAGON sono stati usati contemporaneamente in alcuni pazienti. In caso di pazienti con trapianti renali, trattamenti anti-rigetto sono stati usati insieme con cisteamina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di cisteamina bitartrato in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva, teratogenesi compresa (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Non sono nemmeno noti eventuali effetti sulla gravidanza della cistinosi non trattata.

Di conseguenza, CYSTAGON non deve essere usato durante la gravidanza, in particolare durante il primo trimestre, se non in caso di assoluta necessità.

Se viene diagnosticata o pianificata una gravidanza, il trattamento deve essere attentamente riconsiderato e la paziente deve essere avvisata del possibile rischio teratogenico della cisteamina.

Allattamento

Non si sa se CYSTAGON venga escreto nel latte umano. In ogni caso, dati i risultati di alcuni studi animali condotti su madri che allattano e sui neonati (vedere paragrafo 5.3), l'uso di CYSTAGON è controindicato nelle donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

CYSTAGON altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

CYSTAGON può causare sonnolenza. Quando iniziano una tale terapia i pazienti non debbono praticare attività potenzialmente pericolose fin quando non saranno noti gli effetti di questo medicinale sulle capacità dell'individuo.

4.8 Effetti indesiderati

Si prevede che circa il 35% dei pazienti sperimenterà reazioni avverse, che coinvolgeranno principalmente il sistema gastrointestinale e il sistema nervoso centrale. Quando questi disturbi si manifestano all'inizio della terapia con cisteamina, una sospensione temporanea del trattamento seguita da una graduale ripresa può rivelarsi un approccio efficace per migliorare la tolleranza.

Di seguito sono elencati gli effetti indesiderati, suddivisi per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Esami diagnostici	<i>Comune:</i> Test della funzionalità epatica anomalo
Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Non comune:</i> Leucopenia
Patologie del sistema nervoso	<i>Comune:</i> Cefalea, encefalopatia <i>Non comune:</i> Sonnolenza, convulsioni
Patologie gastrointestinali	<i>Molto comune:</i> Vomito, nausea, diarrea <i>Comune:</i> Dolori addominali, alitosi, dispepsia, gastroenterite <i>Non comune:</i> Ulcera gastrointestinale
Patologie renali e urinarie	<i>Non comune:</i> Sindrome nefrotica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Comune:</i> Odore alterato della cute, eruzione cutanea <i>Non comune:</i> Alterazione del colore dei capelli, strie cutanee, fragilità cutanea (pseudotumore molluscoide sul gomito)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Non comune:</i> Iperestensione delle articolazioni, dolore alle gambe, ginocchio valgo, osteopenia, frattura da compressione, scoliosi.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>Molto comune:</i> Anoressia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Molto comune:</i> Letargia, piressia <i>Comune:</i> Astenia
Disturbi del sistema immunitario	<i>Non comune:</i> Reazione anafilattica
Disturbi psichiatrici	<i>Non comune:</i> Nervosismo, allucinazioni

Casi di sindrome nefrotica sono stati riportati entro 6 mesi dall'inizio della terapia con un progressivo recupero dopo la sospensione del trattamento. In alcuni casi, l'istologia ha mostrato una glomerulonefrite membranosa dell'omoinnesto renale e una nefrite interstiziale da ipersensibilità.

Casi di sindrome simil Ehlers-Danlon e disturbi vascolari al gomito sono stati segnalati nei bambini trattati cronicamente con dosi elevate di diversi preparati a base di cisteamina (cisteamina cloridrato, cisteamina o cisteamina bitartrato), per lo più superiori alla dose massima di 1,95 mg/m²/giorno). In alcuni casi, queste lesioni cutanee erano associate a proliferazione vascolare, a strie cutanee e a lesioni ossee, rilevate nel corso di un esame radiografico. I disturbi ossei segnalati comprendevano ginocchio valgo, dolore alle gambe e iperestensione delle articolazioni, osteopenia, fratture da compressione e scoliosi.

Nei casi in cui è stato eseguito un esame istopatologico della cute, i risultati hanno indicato angioendoteliosomi.

Un paziente è in seguito deceduto per ischemia cerebrale acuta con marcata vasculopatia.

In alcuni pazienti, le lesioni cutanee sul gomito sono regredite dopo la riduzione della dose di CYSTAGON.

Si ipotizza che il meccanismo d'azione della cisteamina si espliciti mediante l'interferenza con il cross-linking delle fibre di collagene (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sovradosaggio di cisteamina può causare progressiva letargia.

In caso di dosaggio eccessivo, occorre sostenere adeguatamente i sistemi respiratorio e cardiovascolare. Non si conosce antidoto specifico. Non si sa se la cisteamina possa essere rimossa per emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: prodotto dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, codice ATC: A16AA04.

I soggetti normali e quelli eterozigoti per la cistinosi hanno rispettivamente livelli leucocitari di cistina < 0,2 e solitamente al di sotto di 1 nmol emicistina/mg proteina. Soggetti con cistinosi nefropatica presentano un aumento dei livelli leucocitari di cistina superiore a 2 nmol emicistina/mg proteina.

La cisteamina reagisce con la cistina formando il disulfide misto di cisteamina e cistina, più cistina. Questo disulfide misto è quindi estratto dai lisosomi da un sistema di trasporto della lisina intatto. La diminuzione dei livelli leucocitari di cistina è correlata alla concentrazione plasmatica di cisteamina nelle sei ore successive alla somministrazione di CYSTAGON.

Il livello leucocitario di cistina raggiunge il minimo (valore medio (\pm ds): $1,8 \pm 0,8$ ore) leggermente più tardi rispetto alla concentrazione plasmatica massima di cisteamina (valore medio (\pm ds): $1,4 \pm 0,4$ ore) e ritorna al livello normale quando la concentrazione plasmatica di cisteamina diminuisce a 6 ore dopo il dosaggio.

In uno studio clinico i livelli di base di cistina leucocitaria erano di 3,73 (intervallo 0,13 - 19,8) nmol emicistina/mg proteina e si mantenevano vicino a 1 nmol emicistina/mg proteina con dosi di cisteamina comprese tra 1,3 e 1,95 g/m²/giorno.

In un precedente studio, 94 bambini affetti da cistinosi nefropatica erano stati trattati con cisteamina in dosi crescenti fino a raggiungere livelli leucocitari di cistina inferiori a 2 nmol emicistina/mg proteina da 5 a 6 ore dopo la somministrazione. Questi risultati furono paragonati a quelli di un gruppo di controllo storico di 17 bambini trattati con placebo. Le principali misure di valutazione dell'efficacia erano: la creatinina serica, la clearance di creatinina, e l'aumento di statura. Il livello medio di cistina leucocitaria raggiunto durante il trattamento fu $1,7 \pm 0,2$ nmol emicistina/mg proteina. Nei pazienti trattati con cisteamina la funzione glomerulare si mantenne inalterata. Nei pazienti trattati con placebo invece si osservò un graduale aumento di creatinina serica. I bambini trattati continuarono a crescere rispetto ai bambini non trattati, sebbene la velocità di crescita non risultò sufficiente da permettere a questi bambini di raggiungere i valori normali per la loro età. La funzione tubulare renale non era influenzata dal trattamento. Altri due studi mostrarono simili risultati.

In tutti gli studi la risposta dei pazienti era migliore quando il trattamento era iniziato in età precoce con una buona funzionalità renale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito ad una singola dose orale di cisteamina bitartrato equivalente a 1,05 g di cisteamina somministrata come base libera a volontari sani, i valori medi (\pm ds) del tempo in cui viene raggiunto il picco e del picco di concentrazione plasmatica sono rispettivamente di 1,4 (\pm 0,5) ore e di 4,0 (\pm 1,0) μ g/ml. Nei pazienti in stato stazionario, questi valori sono rispettivamente di 1,4 (\pm 0,4) ore e di 2,6 (\pm 0,9) μ g/ml dopo una dose variabile fra 225 e 550 mg.

Il cisteamina bitartrato (CYSTAGON) è bioequivalente a cisteamina cloridrato e fosfocisteamina.

La capacità di legame della cisteamina alle proteine del plasma *in vitro*, essenzialmente all'albumina, è indipendente dalla concentrazione plasmatica del farmaco nell'intervallo terapeutico, con un valore medio (\pm ds) del 54,1% (\pm 1,5). La capacità di legame proteico plasmatico in pazienti in stato stazionario è simile: 53,1% (\pm 3,6) e 51,1% (\pm 4,5) rispettivamente a 1,5 e a 6 ore dopo la somministrazione della dose.

In uno studio farmacocinetico condotto su 24 volontari sani per 24 ore, la stima media (\pm ds) per l'emivita terminale di eliminazione è di 4,8 (\pm 1,8) ore.

È stato dimostrato che l'eliminazione di cisteamina non modificata attraverso l'urina varia tra lo 0,3 % e il 1,7 % della dose giornaliera totale in quattro pazienti; la maggior parte della cisteamina viene escreta come solfato.

Dati molto limitati suggeriscono che i parametri farmacocinetici della cisteamina possono non essere significativamente modificati in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. Non vi sono informazioni disponibili per i pazienti con insufficienza renale grave.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati eseguiti studi sulla genotossicità: nonostante in alcuni studi che prevedevano l'uso di cisteamina sia stata segnalata l'induzione di aberrazioni cromosomiche in linee cellulari eucariotiche in coltura, studi specifici con cisteamina bitartrato non hanno mostrato effetti mutageni nel test Ames, né effetti clastogeni nel test micronucleare nei topi.

Studi di riproduzione su animali da laboratorio hanno rivelato effetti embriofetotossici (riassorbimento e perdite post-annidamento) in ratti alla dose di 100 mg/kg/giorno, ed in conigli alla dose di 50 mg/kg/giorno di cisteamina. Effetti teratogeni sono stati descritti nei ratti quando viene somministrata cisteamina nel periodo di organogenesi alla dose di 100 mg/kg/giorno. Questa dose è equivalente a 0,6 g/m²/giorno nel ratto, cioè meno della metà della dose clinica di mantenimento consigliata per la cisteamina, vale a dire 1,30 g/m²/giorno. È stata anche osservata una diminuzione della fertilità alla dose di 375 mg/kg/giorno, dose alla quale l'aumento ponderale veniva ritardato. A questa dose, anche l'aumento ponderale e la sopravvivenza della prole durante l'allattamento sono risultati inferiori. Dosi elevate di cisteamina riducono la capacità delle madri di allattare al seno i loro piccoli. Singole dosi del farmaco inibiscono la secrezione di prolattina negli animali. La somministrazione di cisteamina nei ratti neonati ha causato cataratta.

Forti dosi di cisteamina per via orale o parenterale producono ulcere duodenali in ratti e topi ma non in scimmie. La somministrazione sperimentale di questo farmaco produce forte diminuzione di somatostatina in molte specie animali. Le conseguenze che potrebbero avere questi fenomeni in situazioni di uso clinico del farmaco non sono note.

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità con CYSTAGON.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:
cellulosa microcristallina
amido pregelatinizzato
magnesio stearato/sodio laurilsolfato
biossido di silicio colloidale
carbossimetilcellulosa sodica reticolata
Involucro della capsula:
gelatina
biossido di titanio

inchiostro nero sulle capsule rigide contenente E 172.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Tenere il contenitore ben chiuso per proteggerlo dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi HDPE da 100 e 500 capsule rigide. Ogni flacone contiene anche una unità di desiccante a base di granuli di carbone attivo e gel di silice granulare.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non pertinente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/039/003 (100 capsule rigide per flacone), EU/1/97/039/004 (500 capsule rigide per flacone).

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 giugno 1997.
Data dell'ultimo rinnovo: 23 giugno 2007.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francia

o

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30, rue des Peupliers
F-92000 Nanterre
Francia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO CYSTAGON 50 mg x 100 capsule rigide**
IMBALLAGGIO ESTERNO CYSTAGON 50 mg x 500 capsule rigide**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CYSTAGON 50 mg capsule rigide
Cisteamina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 50 mg di cisteamina (come mercaptamina bitartrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

100 capsule rigide (con un'unità di dessiccante nel flacone)
500 capsule rigide (con un'unità di dessiccante nel flacone)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire il contenitore di essiccante posto all'interno del flacone.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD. {mese/anno}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/039/001 – 100 capsule rigide
EU/1/97/039/002 – 500 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Cystagon 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

IMBALLAGGIO ESTERNO CYSTAGON 150 mg x 100 capsule rigide
IMBALLAGGIO ESTERNO CYSTAGON 150 mg x 500 capsule rigide

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CYSTAGON 150 mg capsule rigide
Cisteamina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 150 mg di cisteamina (come mercaptamina bitartrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

100 capsule rigide (con un'unità di dessiccante nel flacone)
500 capsule rigide (con un'unità di dessiccante nel flacone)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire il contenitore di essiccante posto all'interno del flacone.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD. {mese/anno}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/039/003 – 100 capsule rigide
EU/1/97/039/004 – 500 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Cystagon 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA FLACONE CYSTAGON 50 mg x 100 capsule rigide****ETICHETTA FLACONE CYSTAGON 50 mg x 500 capsule rigide****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CYSTAGON 50 mg capsule rigide

Cisteamina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 50 mg di cisteamina (come mercaptamina bitartrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

100 capsule rigide (con un'unità di dessiccante nel flacone)

500 capsule rigide (con un'unità di dessiccante nel flacone)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire il contenitore di essiccante posto all'interno del flacone.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD. {mese/anno}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/039/001 – 100 capsule rigide
EU/1/97/039/002 – 500 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA FLACONE CYSTAGON 150 mg x 100 capsule rigide****ETICHETTA FLACONE CYSTAGON 150 mg x 500 capsule rigide****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CYSTAGON 150 mg capsule rigide
Cisteamina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida di contiene 150 mg di cisteamina (come mercaptamina bitartrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

100 capsule rigide (con un'unità di dessiccante nel flacone)
500 capsule rigide (con un'unità di dessiccante nel flacone)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire il contenitore di essiccante posto all'interno del flacone.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD. {mese/anno}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/039/003 – 100 capsule rigide
EU/1/97/039/004 – 500 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI PER L'USO

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Cystagon 50 mg Capsule Rigide
Cystagon 150 mg Capsule Rigide
cisteamina bitartrato (mercaptamina bitartrato)

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è CYSTAGON e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare CYSTAGON
3. Come usare CYSTAGON
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare CYSTAGON
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è CYSTAGON e a cosa serve

La cistinosi è una malattia metabolica chiamata "cistinosi nefropatica", caratterizzata da un accumulo anomalo dell'aminoacido cistina in vari organi del corpo, quali i reni, gli occhi, i muscoli, il pancreas e il cervello. L'accumulo di cistina danneggia i reni e provoca l'escrezione di quantità eccessive di glucosio, proteine ed elettroliti. Diversi organi sono colpiti a diverse età.

CYSTAGON viene prescritto per il trattamento di questo raro disturbo ereditario. CYSTAGON è un medicinale che reagisce con la cistina per diminuirne il livello all'interno delle cellule.

2. Cosa deve sapere prima di usare CYSTAGON

Non usi CYSTAGON

- se lei – o il bambino – siete allergici alla cisteamina bitartrato o alla penicillamina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è in gravidanza, in particolare durante il primo trimestre.
- se sta allattando.

Avvertenze e precauzioni

- Se a lei o al bambino è stata confermata la malattia, mediante misurazione dei livelli di cistina nei globuli bianchi, la terapia con CYSTAGON deve essere iniziata non appena possibile.
- Alcuni casi di lesioni cutanee sul gomito, sotto forma di piccole masse dure, sono stati segnalati nei bambini trattati con dosi elevate di diversi preparati a base di cisteamina. Queste lesioni erano associate a strie cutanee e a lesioni ossee, quali fratture o deformità delle ossa, e a lassità delle articolazioni.
Il medico potrebbe richiedere delle visite mediche e radiografie periodiche per la pelle e per le ossa, al fine di controllare gli effetti del medicinale. È raccomandato anche l'autoesame della pelle, sia per lei che per il bambino. Se compaiono anomalie della pelle o delle ossa, ne informi immediatamente il medico.
- Il medico potrebbe richiedere il controllo del numero delle cellule del sangue periodicamente.

- Non è stato dimostrato che CYSTAGON impedisca l'accumulo di cristalli di cistina nell'occhio. Se è stata utilizzata una soluzione oftalmica di cisteamina a tale scopo, proseguirne l'impiego.
- Contrariamente alla fosfocisteamina, un altro principio attivo simile a cisteamina bitartrato, CYSTAGON non contiene fosfato. È possibile che lei stia già assumendo integratori di fosfato e la loro dose può richiedere cambiamenti quando CYSTAGON sostituisce la fosfocisteamina.
- Per evitare rischi di aspirazione nei polmoni, le capsule non devono essere somministrate a bambini di età inferiore a circa 6 anni.
- Non ingerire il contenitore di essiccante posto all'interno del flacone.

Altri medicinali e CYSTAGON

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

CYSTAGON con cibo e bevande

Per i bambini di età inferiore a circa sei anni, la capsula rigida può essere aperta e il suo contenuto versato sul cibo (per es. latte, patate o alimenti a base di amido) o mescolato in formula. Non aggiungerlo a bevande acide come il succo d'arancia. Consultare il medico per indicazioni precise.

Gravidanza

Non usi CYSTAGON se si trova in stato di gravidanza. Consulti il medico se ha intenzione di avere un bambino.

Allattamento

CYSTAGON non deve essere usato durante il periodo di allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

CYSTAGON può indurre una certa sonnolenza. All'inizio della terapia, è opportuno che lei o il suo bambino evitiate di svolgere attività potenzialmente pericolose finché gli effetti del medicinale non sono perfettamente noti.

3. Come usare CYSTAGON

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del pediatra. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose di CYSTAGON prescritta per lei o per il suo bambino dipenderà dalla sua età e dal suo peso o da quelli del suo bambino.

Per i bambini fino a 12 anni di età, la dose si baserà sulla superficie corporea; la dose abituale è 1,30 g/m² di superficie corporea al giorno.

Per i pazienti di età superiore a 12 anni e di peso superiore a 50 kg, la dose abituale è 2 g/giorno.

In ogni caso, la dose abituale non deve superare 1,95 g/m²/giorno.

CYSTAGON deve essere assunto o somministrato solamente per via orale e nel modo esatto disposto dal medico o dal pediatra. Perché CYSTAGON agisca correttamente, segua le seguenti istruzioni:

- Si attenga strettamente alle istruzioni del medico. Non aumenti o diminuisca la quantità di medicinale senza l'approvazione del medico.
- Le capsule rigide non devono essere somministrate a bambini di età inferiore a circa sei anni in quanto questi potrebbero non essere in grado di inghiottirle e quindi soffocare. Per i bambini di età inferiore a circa sei anni, la capsula rigida può essere aperta e il suo contenuto versato sul cibo (per es. latte, patate o alimenti a base di amido) o mescolato in formula. Non aggiungerlo a bevande acide come il succo d'arancia. Consultare il medico per indicazioni precise.
- Il suo trattamento o quello del bambino può includere, oltre a CYSTAGON, uno o più integratori per sostituire importanti elettroliti che vanno persi attraverso i reni. È importante somministrare o assumere questi integratori seguendo esattamente le istruzioni. Consultare il medico se si è tralasciato di assumere diverse dosi di tali integratori o in caso di debolezza o sonnolenza.
- Esami regolari del sangue per misurare la quantità di cistina all'interno dei leucociti aiutano a determinare la giusta posologia di CYSTAGON. Il medico o il pediatra disporranno i necessari

esami del sangue. Anche esami regolari del sangue e delle urine per misurare i livelli degli elettroliti importanti per il corpo aiutano il medico a stabilire correttamente le dosi degli integratori.

CYSTAGON deve essere assunto 4 volte al giorno, ogni 6 ore, preferibilmente subito dopo mangiato o durante i pasti. È importante assumere la dose rispettando il più possibile gli intervalli di 6 ore.

Il trattamento con CYSTAGON ha durata indefinita, come stabilito dal medico.

Se usa più CYSTAGON di quanto deve

Contatti immediatamente il medico o il pediatra o il pronto soccorso dell'ospedale se il medicinale è stato assunto in dosi superiori a quelle prescritte, in caso di sonnolenza.

Se si dimentica di prendere CYSTAGON

Se si dimentica di prendere una dose di medicinale, la prenda il più presto possibile. Se tuttavia mancano meno di due ore alla dose successiva, salti la dose dimenticata e riprenda il programma di dosaggio normale. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

CYSTAGON può provocare in alcune persone sonnolenza o un livello di vigilanza inferiore al normale. Prima di fare qualsiasi cosa che possa essere pericolosa se non si presta la dovuta attenzione, si accerti di sapere come lei o il suo bambino reagite al medicinale.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati con la frequenza seguente: molto comune (si verificano in almeno 1 paziente su 10), comune (si verificano in almeno 1 paziente su 100), non comune (si verificano in almeno 1 paziente su 1000), raro (si verificano in almeno 1 paziente su 10.000), molto raro (si verificano in almeno 1 paziente su 100.000).

- Molto comuni: vomito, nausea, diarrea, perdita di appetito, febbre e sensazione di sonnolenza.
- Comuni: dolore o fastidio addominale, alito cattivo e odore alterato della cute, eruzione cutanea, gastroenterite, affaticamento, cefalea, encefalopatia (disturbo cerebrale) e test alterati della funzionalità epatica.
- Non comuni: strie cutanee, lesioni cutanee (piccole masse dure sui gomiti), lassità articolare, dolore alle gambe, fratture ossee, scoliosi (deviazione della colonna vertebrale), deformità e fragilità ossea, scolorimento dei capelli, gravi reazioni allergiche, sonnolenza, crisi epilettiche, nervosismo, allucinazioni, diminuzione dei globuli bianchi, ulcera gastrointestinale manifestantesi con emorragia del tratto digerente ed effetti sui reni manifestantisi con gonfiore delle estremità e aumento di peso.

Alcuni dei suddetti effetti indesiderati sono gravi. La invitiamo pertanto a consultare il medico o il pediatra per una spiegazione più dettagliata della relativa sintomatologia.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare CYSTAGON

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C e tenere il contenitore ben chiuso e al riparo dalla luce e dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene CYSTAGON

- Il principio attivo è cisteamina bitartrato (mercaptamina bitartrato). Ogni capsula rigida di CYSTAGON 50 mg contiene 50 mg di cisteamina (come mercaptamina bitartrato). Ogni capsula rigida di CYSTAGON 150 mg contiene 150 mg di cisteamina (come mercaptamina bitartrato).
- Gli eccipienti sono: cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, magnesio stearato/sodio laurilsolfato, biossido di silicio colloidale, carbossimetilcellulosa sodica reticolata, involucro della capsula: gelatina, biossido di titanio, inchiostro nero sulle capsule rigide (E 172).

Descrizione dell'aspetto di CYSTAGON e contenuto della confezione

Capsule rigide

- Cystagon 50 mg: capsule rigide opache, di colore bianco, con impresso CYSTA 50 sul corpo della capsula e RECORDATI RARE DISEASES sulla testa. Flacons da 100 o 500 capsule rigide. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.
- Cystagon 150 mg: capsule rigide opache, di colore bianco, con impresso CYSTAGON 150 sul corpo della capsula e RECORDATI RARE DISEASES sulla testa. Flacons da 100 o 500 capsule rigide. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francia

Produttore

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francia

o

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30, rue des Peupliers
F-92000 Nanterre
Francia

Per ulteriori informazioni su CYSTAGON, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België/Belgien

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

България

Recordati Rare Diseases

Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58

Франция

Česká republika

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Francie

Danmark

Recordati AB.

Tlf: +46 8 545 80 230

Sverige

Deutschland

Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Tel: +49 731 140 554 0

Eesti

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Rootsi

Ελλάδα

Recordati Rare Diseases

Τηλ: +33 1 47 73 64 58

Γαλλία

España

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.

Tel: + 34 91 659 28 90

France

Recordati Rare Diseases

Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Hrvatska

Recordati Rare Diseases

Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Francuska

Ireland

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

France

Lietuva

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Švedija

Luxembourg/Luxemburg

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Belgique/Belgien

Magyarország

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Franciaország

Malta

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 1 47 73 64 58

Franza

Nederland

Recordati

Tel: +32 2 46101 36

België

Norge

Recordati AB.

Tlf: +46 8 545 80 230

Sverige

Österreich

Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Tel: +49 731 140 554 0

Deutschland

Polska

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Francja

Portugal

Jaba Recordati S.A.

Tel: +351 21 432 95 00

România

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Franța

Slovenija

Recordati Rare Diseases

Tel: +33 (0)1 47 73 64 58

Francija

Ísland

Recordati AB.
Simi:+46 8 545 80 230
Svíþjóð

Italia

Recordati Rare Diseases Italy Srl
Tel: +39 02 487 87 173

Κύπρος

Recordati Rare Diseases
Τηλ : +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

Latvija

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Zviedrija

Slovenská republika

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francúzsko

Suomi/Finland

Recordati AB.
Puh/Tel : +46 8 545 80 230
Sverige

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

United Kingdom (Northern Ireland)

Recordati Rare Diseases UK Ltd.
Tel: +44 (0)1491 414333

Questo foglio è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>