

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CYSTAGON capsule 50 mg

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține 50 mg de cisteamină (sub formă de mercaptamină bitartrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule albe, opace, având inscripția CYSTA 50 pe corp și RECORDATI RARE DISEASES pe capac.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

CYSTAGON este indicat pentru tratamentul cistinozei nefropatice confirmate. Cisteamina reduce acumularea de cistină în unele celule (de exemplu leucocite, celule musculare și hepatice) la pacienții cu cistinoză nefropatică și întârzie dezvoltarea insuficienței renale în cazul în care tratamentul este inițiat în primele faze ale bolii.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu CYSTAGON trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul cistinozei.

Obiectivul terapiei este de a menține nivelurile de cistină leucocitară sub 1 nmol de hemicisteină/mg proteină. Monitorizarea nivelurilor de cistină leucocitară este deci necesară pentru ajustarea dozei. Nivelurile de cistină leucocitară trebuie determinate după 5 până la 6 ore de la administrare și trebuie controlate frecvent la începutul terapiei (de exemplu, lunar) și la fiecare 3-4 luni, după stabilizarea dozei.

- Pentru copii cu vârste până la 12 ani, dozajul de CYSTAGON trebuie stabilit în funcție de suprafața corporală (g/m^2 și zi). Doza recomandată de cisteamină sub formă de bază liberă este de $1,30 \text{ g}/\text{m}^2$ și zi, divizată în patru prize zilnice.
- Pentru pacienți cu vârste peste 12 ani și greutate corporală peste 50 kg, doza recomandată de CYSTAGON este de 2 g pe zi, divizată în patru prize zilnice.

Dozele inițiale trebuie să reprezinte între 1/4 și 1/6 din doza de întreținere prevăzută și trebuie crescute progresiv, într-un interval de 4 - 6 săptămâni, pentru a evita apariția intoleranței. Doza trebuie crescută dacă există un grad adecvat de toleranță și dacă nivelul de cistină leucocitară rămâne $> 1 \text{ nmol}$ de hemicisteină/mg de proteină. Doza maximă de CYSTAGON utilizată în studiile clinice a fost de $1,95 \text{ g}/\text{m}^2$ și zi.

Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de $1,95 \text{ g}/\text{m}^2$ și zi (vezi pct. 4.4).

Toleranța digestivă a cisteaminei este îmbunătățită când medicamentul se administrează imediat după masă sau în timpul meselor.

La copiii cu vârste de aproximativ 6 ani sau mai mici la care există riscul aspirației, capsulele trebuie deschise și conținutul acestora trebuie presărat pe alimente. Experiența acumulată sugerează că

alimente precum laptele, cartofii și alte produse pe bază de amidon par să fie adecvate pentru a fi amestecate cu pulberea de CYSTAGON. Cu toate acestea, băuturile acide, de exemplu sucul de portocale, trebuie în general evitate deoarece pulberea nu se amestecă bine și poate să precipite.

Pacienți dializați sau în stări post-transplant:

Ocazional s-a observat că unele forme de cisteamină sunt mai puțin tolerate (de exemplu provoacă mai multe reacții adverse) la pacienții dializați. La acești pacienți se recomandă monitorizarea strictă a nivelurilor de cistină leucocitară.

Pacienți cu insuficiență hepatică:

În general ajustarea dozelor nu este necesară, dar nivelurile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții menționați la pct. 6.1.

Utilizarea CYSTAGONULUI este contraindicată în timpul alăptării. CYSTAGON nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, în special în primul trimestru, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar (vezi pct. 4.6. și pct. 5.3), deoarece este teratogen la animale.

CYSTAGON este contraindicat la pacienții care au manifestat hipersensibilitate la penicilamină.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul cu CYSTAGON trebuie inițiat imediat după confirmarea diagnosticului de cistinoză nefropatică, pentru a obține un beneficiu terapeutic maxim.

Diagnosticul cistinozei nefropatice trebuie bazat atât pe semne clinice cât și pe investigații biochimice (determinările nivelurilor de cistină leucocitară).

S-au raportat cazuri de pseudo-sindrom Ehlers-Danlos și leziuni vasculare la nivelul cotului, la copiii tratați cu doze mari ale diferitor medicamente pe bază de cisteamină (cisteamină clorhidrat sau cistamină sau cisteamină bitartrat); în general aceste doze au depășit doza maximă de 1,95 g/m² și zi. Aceste leziuni cutanate au fost asociate cu proliferare vasculară, striuri cutanate și leziuni osoase. În consecință, se recomandă observarea periodică a pielii și, dacă se consideră necesar, efectuarea examinărilor radiografice la nivelul osului. Auto-examinarea pielii de către pacienți sau de către părinții acestora trebuie de asemenea recomandată. Dacă apar astfel de anomalii cutanate sau osoase, se recomandă reducerea dozei de CYSTAGON.

Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m² și zi (vezi pct. 4.2. și 4.8).

Se recomandă monitorizarea numărului de celule sanguine în mod regulat.

Administrarea orală de cisteamină nu previne depunerile oculare de cristale de cistină; de aceea, dacă se utilizează o soluție oftalmică de cisteamină în acest scop, utilizarea acesteia trebuie continuată.

Spre deosebire de fosfocisteamină, CYSTAGON nu conține fosfat. Majoritatea pacienților primesc deja suplimente de fosfați, și va fi probabil necesară modificarea dozelor când fosfocisteamina este înlocuită cu CYSTAGON.

Capsulele întregi de CYSTAGON nu trebuie administrate la copii cu vârste de aproximativ 6 ani sau mai mici, datorită riscului de aspirație (vezi pct. 4.2).

Nu înghițiți recipientul cu desicant care se găsește în flacon.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

CYSTAGON poate fi administrat împreună cu suplimente pe bază de electroliți și minerale, necesare în tratamentul sindromului Fanconi, dar și cu vitamina D și hormoni tiroidieni. Indometacina și CYSTAGON au fost utilizate concomitent la unii pacienți. La pacienții cu transplanturi renale, cisteamina s-a utilizat în asociere cu tratamente antirejet.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea de cisteamină bitartrat la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, incluzând teratogeneza (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Efectul cistinozei netratate asupra sarcinii este de asemenea necunoscut.

În consecință, CYSTAGON nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, în special în timpul primului trimestru, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Dacă se confirmă sau se planifică o sarcină, tratamentul trebuie reconsiderat cu atenție iar pacienta trebuie avertizată despre posibilul risc teratogen al cisteaminei.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă CYSTAGON este excretat în laptele matern la om. Cu toate acestea, pe baza rezultatelor obținute în studiile la animale la femeile care alăptează și nou-născuți (vezi pct. 5.3), alăptarea este contraindicată la femeile cărora li se administrează CYSTAGON.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de folosi utilaje

CYSTAGON are influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

CYSTAGON poate provoca somnolență. La începutul terapiei, pacienții trebuie să evite activitățile potențial periculoase până când efectele medicamentului asupra fiecărui individ devin cunoscute.

4.8 Reacții adverse

Aproximativ 35% dintre pacienți pot prezenta reacții adverse, în principal la nivelul aparatului digestiv și al sistemului nervos central. Dacă aceste efecte apar la începutul terapiei cu cisteamină, întreruperea temporară a tratamentului urmată de reintroducerea progresivă pot fi eficiente în ameliorarea toleranței la medicament.

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe, și de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $<1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $<1/100$).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Investigații diagnostice	Frecvente: Valori anormale ale testelor care reflectă funcționalitatea hepatică
Tulburări hematologice și limfatice	<i>Mai puțin frecvente:</i> Leucopenie
Tulburări ale sistemului nervos	<i>Frecvente:</i> Cefalee, encefalopatie <i>Mai puțin frecvente:</i> Somnolență, convulsii
Tulburări gastro-intestinale	<i>Foarte frecvente:</i> Vărsături, greață, diaree <i>Frecvente:</i> Durere abdominală, halitoză, dispepsie, gastroenterită <i>Mai puțin frecvente:</i> Ulcer gastrointestinal
Tulburări renale și ale căilor urinare	<i>Mai puțin frecvente:</i> Sindrom nefrotic

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Frecvente:</i> Modificarea mirosului pielii, erupții cutanate <i>Mai puțin frecvente:</i> Modificări ale culorii părului, striuri cutanate, fragilitate cutanată (pseudotumori moluscoide la nivelul cotului)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<i>Mai puțin frecvente:</i> Hiperextensie articulară, durere la nivelul membrului inferior, genu valgum, osteopenie, fractură prin compresie, scolioză.
Tulburări metabolice și de nutriție	<i>Foarte frecvente:</i> Anorexie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Foarte frecvente:</i> Letargie, pirexie <i>Frecvente:</i> Astenie
Tulburări ale sistemului imunitar	<i>Mai puțin frecvente:</i> Reacție anafilactică
Tulburări psihice	<i>Mai puțin frecvente:</i> Nervozitate, halucinații

S-au raportat cazuri de sindrom nefrotic în primele 6 luni de la începutul terapiei, cu recuperare progresivă după întreruperea tratamentului. În anumite cazuri, examenul histologic a evidențiat glomerulonefrită membranoasă de alotransplant renal și nefrită interstițială de hipersensibilitate.

S-au raportat cazuri de pseudo-sindrom Ehlers-Danlos și leziuni vasculare la nivelul cotului la copii sub tratament cronic cu doze mari ale diferitor medicamente pe bază de cisteamină (cisteamină clorhidrat sau cistamină sau cisteamină bitartrat); în general aceste doze au depășit doza maximă de 1,95 g/m² și zi.

În câteva cazuri, aceste leziuni cutanate au fost asociate cu proliferare vasculară, striuri cutanate și leziuni osoase evidențiate inițial cu ocazia unei examinări radiologice. Tulburările osoase raportate au fost genu valgum, dureri ale membrului inferior, hiperextensie articulară, osteopenie, fracturi prin compresie și scolioză.

În cazurile în care s-a efectuat examinarea histopatologică, rezultatele au sugerat angioendoteliomatoză.

Un pacient a decedat ulterior prin ischemie cerebrală acută asociată cu vasculopatie gravă.

La unii pacienți, leziunile cutanate de la nivelul cotului au regresat după reducerea dozei de CYSTAGON.

S-a presupus că mecanismul de acțiune al cisteaminei constă în interferența cu legăturile reticulare ale fibrelor de collagen (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul cisteaminei poate produce letargie progresivă.

În caz de supradozaj, se impun măsuri specifice de susținere a sistemelor respirator și cardiovascular. Nu se cunoaște nici un antidot specific. Nu se cunoaște dacă cisteamina poate fi eliminată prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Produs pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16AA04.

Persoanele sănătoase și subiecții heterozigoți pentru cistinoză prezintă de obicei niveluri de cistină leucocitară $< 0,2$ și, respectiv, sub 1 nmol de hemicisteină/mg de proteină. Persoanele cu cistinoză nefropatică prezintă creșteri ale nivelurilor de cistină leucocitară de peste 2 nmol de hemicisteină/mg de proteină.

Cisteamina reacționează cu cistina, formând disulfura mixtă de cisteamină și cistină, și cistină. Disulfura mixtă este ulterior extrasă din lizozomi, prin intermediul unui sistem intact de transport al lizinei. Scăderea nivelurilor de cistină leucocitară este asociată cu concentrația plasmatică a cisteaminei în cursul primelor șase ore după administrarea de CYSTAGON.

Cistina leucocitară atinge nivelul minim (valoarea medie (\pm ds): $1,8 \pm 0,8$ ore), ceva mai târziu în raport cu concentrația plasmatică maximă a cisteaminei (valoarea medie (\pm ds): $1,4 \pm 0,4$ ore) și revine la nivelul bazal când concentrația plasmatică de cisteamină scade, după 6 ore de la administrarea dozei.

Într-un studiu clinic, nivelurile bazale de cistină leucocitară au fost de 3,73 (valori extreme între 0,13 și 19,8) nmol hemicisteină/mg de proteină și s-au menținut la valori apropiate de 1 nmol hemicisteină/mg de proteină, pentru doze de cisteamină cuprinse în intervalul 1,3 și 1,95 g/m²/zi.

Într-un studiu precedent, 94 de copii cu nefropatie cistinozică au fost tratați cu cisteamină în doze crescânde, astfel încât să se obțină niveluri de cistină leucocitară inferioare valorii de 2 nmol de hemicisteină/mg de proteină, la 5-6 ore de la administrarea dozei. Evoluția acestor copii a fost comparată cu aceea a unui grup de control istoric, format din 17 copii tratați cu placebo. Principalele criterii de evaluare a eficacității au fost creatinina serică, clearance-ul calculat al creatininei și creșterea în înălțime. Nivelul mediu de cistină leucocitară obținut în timpul tratamentului a fost de $1,7 \pm 0,2$ nmol de hemicisteină/mg de proteină. Funcția glomerulară s-a menținut nemodificată în timp la pacienții tratați cu cisteamină. Pacienții tratați cu placebo au prezentat, în schimb, o creștere progresivă a creatininei serice. În comparație cu copiii netratați, creșterea în înălțime a continuat la copiii cărora li s-a administrat tratamentul, dar viteza de creștere nu a fost suficient de rapidă pentru ca acești copii să atingă valorile normale de creștere corespunzătoare vârstei lor. Funcția tubulară renală nu a fost afectată prin tratament. Alte două studii au prezentat rezultate similare.

În toate studiile, răspunsul pacienților a fost superior când tratamentul a început la vârste mai mici, în condițiile unei bune funcționalități renale.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea unei doze orale unice de cisteamină bitartrat echivalentă cu 1,05 mg de cisteamină sub formă de bază liberă la voluntari sănătoși, valorile medii (\pm ds) ale timpului necesar pentru a atinge nivelul maxim și concentrația plasmatică maximă au fost de 1,4 (\pm 0,5) ore și, respectiv, de 4,0 (\pm 1,0) μ g/ml. La pacienții în stare stabilă, aceste valori au fost de 1,4 (\pm 0,4) ore și respectiv de 2,6 (\pm 0,9) μ g/ml, după administrarea unor doze între 225 și 550 mg.

Cisteamina bitartrat (CYSTAGON) este bioechivalentă cu cisteamina clorhidrat și cu fosfocisteamina.

În condiții *in vitro*, legarea cisteaminei de proteinele plasmatică, în principal de albumină, este independentă de concentrația plasmatică a medicamentului în intervalul terapeutic, cu o valoare medie (\pm ds) de 54,1 % (\pm 1,5) Legarea cisteaminei de proteinele plasmatică în cazul pacienților în stare stabilă este similară: 53,1 % (\pm 3,6) și 51,1 % (\pm 4,5) la 1,5 și respectiv la 6 ore după administrarea dozei.

Într-un studiu farmacocinetic de 24 de ore la 24 de voluntari sănătoși, valoarea medie estimată (\pm ds) pentru timpul de înjumătățire terminal prin eliminare a fost de 4,8 (\pm 1,8) ore.

S-a demonstrat că eliminarea cisteaminei nemodificate în urină variază între 0,3% și 1,7% din doza zilnică totală la 4 pacienți; cea mai mare parte a cisteaminei este eliminată sub formă de sulfat.

Date foarte limitate sugerează faptul că parametrii farmacocinetici ai cisteaminei nu prezintă modificări semnificative la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există informații disponibile privind pacienții cu insuficiență renală gravă.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-au efectuat studii privind genotoxicitatea: Cu toate că unele studii publicate au raportat inducerea unor aberații cromozomiale în linii celulare eucariotice în cultură după administrarea de cisteamină, studiile specifice cu cisteamină bitartrat nu au evidențiat efecte mutagene în testul Ames sau efecte clastogene în testul micronucleului la șoarece.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale de laborator au evidențiat efecte embriotoxice și fetotoxice (resorbție și avort post-implantare) la șobolani, la un nivel de dozaj de 100 mg/kg și zi și la iepuri cărora li s-au administrat 50 mg/kg și zi de cisteamină. Efectele teratogene au fost descrise la șobolani, când cisteamina a fost administrată în timpul perioadei de organogeneză la o doză de 100 mg/kg și zi.

Această doză este echivalentă cu doza de 0,6 g/m² și zi la șobolan, adică mai puțin de jumătate din doza clinică de întreținere recomandată pentru cisteamină, de 1,30 g/m² și zi. S-a observat reducerea fertilității la șobolani, la doza de 375 mg/kg și zi, doză la care creșterea ponderală a fost întârziată. La această doză, creșterea ponderală și supraviețuirea puilor în perioada alăptării au fost de asemenea reduse. Dozele mari de cisteamină reduc capacitatea femelelor de a-și alăpta puii. Dozele unice inhibă secreția de prolactină la animale. Administrarea de cisteamină la șobolani nou-născuți a provocat cataractă.

Dozele mari de cisteamină administrate pe cale orală sau parenterală produc ulcere duodenale la șobolani și la șoareci dar nu la maimuțe. Administrarea experimentală a acestui medicament produce o diminuare accentuată a somatostatinei la mai multe specii animale. Consecințele acestor fenomene în condițiile utilizării clinice a medicamentului nu sunt cunoscute.

Nu s-au efectuat studii de carcinogeneză cu CYSTAGON.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

celuloză microcristalină,
amidon pregelatinizat,
stearat de magneziu/laurilsulfat de sodiu,
dioxid de siliciu coloidal,
croscarmeloză sodică,

Capsula:

gelatină,
dioxid de titan,

cerneală neagră pe capsule, conținând E172.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane PEID (din polietilenă de înaltă densitate) cu 100 și 500 de capsule. În fiecare flacon este inclus un desicant care conține carbon negru activat și granule de gel siliciu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu este cazul.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Recordati Rare Diseases
Immeuble “Le Wilson”
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Franța

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/039/001 (flacon cu 100 de capsule), EU/1/97/039/002 (flacon cu 500 de capsule).

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 iunie 1997.

Data ultimei reînnoiri : 23 iunie 2007.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CYSTAGON capsule 150 mg

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține 150 mg de cisteamină (sub formă de mercaptamină bitartrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule albe, opace, având inscripția CYSTAGON 150 pe corp și RECORDATI RARE DISEASES pe capac.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

CYSTAGON este indicat pentru tratamentul cistinozei nefropatice confirmate. Cisteamina reduce acumularea de cistină în unele celule (de exemplu leucocite, celule musculare și hepatice) la pacienții cu cistinoză nefropatică și întârzie dezvoltarea insuficienței renale în cazul în care tratamentul este inițiat în primele faze ale bolii.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu CYSTAGON trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul cistinozei.

Obiectivul terapiei este de a menține nivelurile de cistină leucocitară sub 1 nmol de hemicisteină/mg proteină. Monitorizarea nivelurilor de cistină leucocitară este deci necesară pentru ajustarea dozei. Nivelurile de cistină leucocitară trebuie determinate după 5 până la 6 ore de la administrare și trebuie controlate frecvent la începutul terapiei (de exemplu, lunar) și la fiecare 3-4 luni, după stabilizarea dozei.

- Pentru copii cu vârste până la 12 ani, dozajul de CYSTAGON trebuie stabilit în funcție de suprafața corporală ($\text{g}/\text{m}^2/\text{și zi}$). Doza recomandată de cisteamină sub formă de bază liberă este de $1,30 \text{ g}/\text{m}^2/\text{și zi}$, divizată în patru prize zilnice.
- Pentru pacienți cu vârste peste 12 ani și greutate corporală peste 50 kg, doza recomandată de CYSTAGON este de 2 g/pe zi, divizată în patru prize zilnice.

Dozele inițiale trebuie să reprezinte între 1/4 și 1/6 din doza de întreținere prevăzută și trebuie crescute progresiv, într-un interval de 4 - 6 săptămâni, pentru a evita apariția intoleranței. Doza trebuie crescută dacă există un grad adecvat de toleranță și dacă nivelul de cistină leucocitară rămâne $> 1 \text{ nmol}$ de hemicisteină/mg de proteină. Doza maximă de CYSTAGON utilizată în studiile clinice a fost de $1,95 \text{ g}/\text{m}^2/\text{și zi}$.

Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de $1,95 \text{ g}/\text{m}^2/\text{și zi}$ (vezi pct. 4.4).

Toleranța digestivă a cisteaminei este îmbunătățită când medicamentul se administrează imediat după masă sau în timpul meselor.

La copiii cu vârste de aproximativ 6 ani sau mai mici la care există riscul aspirației, capsulele trebuie deschise și conținutul acestora trebuie presărat pe alimente. Experiența acumulată sugerează că

alimente precum laptele, cartofii și alte produse pe bază de amidon par să fie adecvate pentru a fi amestecate cu pulberea de CYSTAGON. Cu toate acestea, băuturile acide, de exemplu sucul de portocale, trebuie în general evitate deoarece pulberea nu se amestecă bine și poate să precipite.

Pacienți dializați sau în stări post-transplant:

Ocazional s-a observat că unele forme de cisteamină sunt mai puțin tolerate la pacienții dializați (de exemplu provoacă mai multe reacții adverse). La acești pacienți se recomandă monitorizarea strictă a nivelurilor de cistină leucocitară.

Pacienți cu insuficiență hepatică:

În general ajustarea dozelor nu este necesară, dar nivelurile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții menționați la pct. 6.1.

Utilizarea CYSTAGONULUI este contraindicată în timpul alăptării. CYSTAGON nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, în special în primul trimestru, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar (vezi pct. 4.6. și pct. 5.3.), deoarece este teratogen la animale.

CYSTAGON este contraindicat la pacienții care au manifestat hipersensibilitate la penicilamină.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul cu CYSTAGON trebuie inițiat imediat după confirmarea diagnosticului de cistinoză nefropatică, pentru a obține un beneficiu terapeutic maxim.

Diagnosticul cistinozei nefropatice trebuie bazat atât pe semne clinice cât și pe investigații biochimice (determinările nivelurilor de cistină leucocitară).

S-au raportat cazuri de pseudosindrom Ehlers-Danlos și leziuni vasculare la nivelul cotului, la copii tratați cu doze mari ale diferitor medicamente pe bază de cisteamină (cisteamină clorhidrat sau cistamină sau cisteamină bitartrat); în general aceste doze au depășit doza maximă de 1,95 g/m²/ și zi. Aceste leziuni cutanate au fost asociate cu proliferare vasculară, striuri cutanate și leziuni osoase. În consecință, se recomandă observarea periodică a pielii și, dacă se consideră necesar, efectuarea examinărilor radiografice la nivelul osului. Auto-examinarea pielii de către pacienți sau de către părinții acestora trebuie de asemenea recomandată. Dacă apar astfel de anomalii cutanate sau osoase, se recomandă reducerea dozei de CYSTAGON.

Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m²/ și zi (vezi pct. 4.2. și 4.8).

Se recomandă monitorizarea numărului de celule sanguine în mod regulat.

Administrarea orală de cisteamină nu previne depunerile oculare de cristale de cistină; de aceea, dacă se utilizează o soluție oftalmică de cisteamină în acest scop, utilizarea acesteia trebuie continuată.

Spre deosebire de fosfocisteamină, CYSTAGON nu conține fosfat. Majoritatea pacienților primesc deja suplimente de fosfați, și va fi probabil necesară modificarea dozelor când fosfocisteamina este înlocuită cu CYSTAGON.

Capsulele întregi de CYSTAGON nu trebuie administrate la copii cu vârste de aproximativ 6 ani sau mai mici, datorită riscului de aspirație (vezi pct. 4.2).

Nu înghițiți recipientul cu desicant care se găsește în flacon.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Interacțiunile cu alte medicamente nu au fost studiate. CYSTAGON poate fi administrat împreună cu suplimente pe bază de electroliți și minerale, necesare în tratamentul sindromului Fanconi, dar și cu vitamina D și hormoni tiroidieni. Indometacina și CYSTAGON au fost utilizate concomitent la unii pacienți. La pacienții cu transplanturi renale, cisteamina s-a utilizat în asociere cu tratamente antirejet.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea de cisteamină bitartrat la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, incluzând teratogeneza (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Efectul cistinozei netratate asupra sarcinii este de asemenea necunoscut.

În consecință, CYSTAGON nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, în special în timpul primului trimestru, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Dacă se confirmă sau se planifică o sarcină, tratamentul trebuie reconsiderat cu atenție iar pacienta trebuie avertizată despre posibilul risc teratogen al cisteaminei.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă CYSTAGON este excretat în laptele matern la om. Cu toate acestea, pe baza rezultatelor obținute în studiile la animale la femeile care alăptează și nou-născuți (vezi pct. 5.3), alăptarea este contraindicată la femeile cărora li se administrează CYSTAGON.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de folosi utilaje

CYSTAGON are influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

CYSTAGON poate provoca somnolență. La începutul terapiei, pacienții trebuie să evite activitățile potențial periculoase până când efectele medicamentului asupra fiecărui individ devin cunoscute.

4.8 Reacții adverse

Aproximativ 35% dintre pacienți pot prezenta reacții adverse, în principal la nivelul aparatului digestiv și al sistemului nervos central. Dacă aceste efecte apar la începutul terapiei cu cisteamină, întreruperea temporară a tratamentului urmată de reintroducerea progresivă pot fi eficiente în ameliorarea toleranței la medicament.

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe, și de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $<1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $<1/100$).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității

Investigații diagnostice	<i>Frecvente:</i> Valori anormale ale testelor care reflectă funcționalitatea hepatică
Tulburări hematologice și limfatice	<i>Mai puțin frecvente:</i> Leucopenie
Tulburări ale sistemului nervos	<i>Frecvente:</i> Cefalee, encefalopatie <i>Mai puțin frecvente:</i> Somnolență, convulsii
Tulburări gastro-intestinale	<i>Foarte frecvente:</i> Vărsături, greață, diaree <i>Frecvente:</i> Durere abdominală, halitoză, dispepsie, gastroenterită <i>Mai puțin frecvente:</i> Ulcer gastrointestinal

Tulburări renale și ale căilor urinare	<i>Mai puțin frecvente:</i> Sindrom nefrotic
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Frecvente:</i> Modificarea mirosului pielii, erupții cutanate <i>Mai puțin frecvente:</i> Modificări ale culorii părului, striuri cutanate, fragilitate cutanată (pseudotumori moluscoide la nivelul cotului)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<i>Mai puțin frecvente:</i> Hiperextensie articulară, durere la nivelul membrului inferior, genu valgum, osteopenie, fractură prin compresie, scolioză.
Tulburări metabolice și de nutriție	<i>Foarte frecvente:</i> Anorexie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Foarte frecvente:</i> Letargie, pirexie <i>Frecvente:</i> Astenie
Tulburări ale sistemului imunitar	<i>Mai puțin frecvente:</i> Reacție anafilactică
Tulburări psihice	<i>Mai puțin frecvente:</i> Nervozitate, halucinații

S-au raportat cazuri de sindrom nefrotic în primele 6 luni de la începutul terapiei, cu recuperare progresivă după întreruperea tratamentului. În anumite cazuri, examenul histologic a evidențiat glomerulonefrită membranoasă de alotransplant renal și nefrită interstițială de hipersensibilitate.

S-au raportat cazuri de pseudosindrom Ehlers-Danlos și leziuni vasculare la nivelul cotului, la copii sub tratament cronic cu doze mari ale diferitor medicamente pe bază de cisteamină (cisteamină clorhidrat sau cistamină sau cisteamină bitartrat); în general aceste doze au depășit doza maximă de 1,95 g/m²/ și zi.

În câteva cazuri, aceste leziuni cutanate au fost asociate cu proliferare vasculară, striuri cutanate și leziuni osoase evidențiate inițial cu ocazia unei examinări radiologice. Tulburările osoase raportate au fost genu valgum, dureri ale membrului inferior, hiperextensie articulară, osteopenie, fracturi prin compresie și scolioză.

În cazurile în care s-a efectuat examinarea histopatologică a pielii, rezultatele au sugerat angioendoteliomatoză.

Un pacient a decedat ulterior prin ischemie cerebrală acută asociată cu vasculopatie gravă.

La unii pacienți, leziunile cutanate de la nivelul cotului au regresat după reducerea dozei de CYSTAGON.

S-a presupus că mecanismul de acțiune al cisteaminei constă în interferența cu legăturile reticulare ale fibrelor de colagen (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul cisteaminei poate produce letargie progresivă.

În caz de supradozaj, se impun măsuri specifice de susținere a sistemelor respirator și cardiovascular. Nu se cunoaște nici un antidot specific. Nu se cunoaște dacă cisteamina poate fi eliminată prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Produs pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16AA04.

Persoanele sănătoase și subiecții heterozigoți pentru cistinoză prezintă de obicei niveluri de cistină leucocitară $< 0,2$ și, respectiv, sub 1 nmol de hemicisteină/mg de proteină. Persoanele cu cistinoză nefropatică prezintă creșteri ale nivelurilor de cistină leucocitară de peste 2 nmol de hemicisteină/mg de proteină.

Cisteamina reacționează cu cistina, formând disulfura mixtă de cisteamină și cistină, și cistină. Disulfura mixtă este ulterior extrasă din lizozomi, prin intermediul unui sistem intact de transport al lizinei. Scăderea nivelurilor de cistină leucocitară este asociată cu concentrația plasmatică a cisteaminei în cursul primelor șase ore după administrarea de CYSTAGON.

Cistina leucocitară atinge nivelul minim (valoarea medie (\pm ds): $1,8 \pm 0,8$ ore), ceva mai târziu în raport cu concentrația plasmatică maximă a cisteaminei (valoarea medie (\pm ds): $1,4 \pm 0,4$ ore) și revine la nivelul bazal când concentrația plasmatică de cisteamină scade, după 6 ore de la administrarea dozei.

Într-un studiu clinic, nivelurile bazale de cistină leucocitară au fost de 3,73 (valori extreme între 0,13 și 19,8) nmol hemicisteină/mg de proteină și s-au menținut la valori apropiate de 1 nmol hemicisteină/mg de proteină, pentru doze de cisteamină cuprinse în intervalul 1,3 și 1,95 g/m²/ și zi.

Într-un studiu precedent, 94 de copii cu nefropatie cistinozică au fost tratați cu cisteamină în doze crescânde, astfel încât să se obțină niveluri de cistină leucocitară inferioare valorii de 2 nmol de hemicisteină/mg de proteină, la 5-6 ore de la administrarea dozei. Evoluția acestor copii a fost comparată cu aceea a unui grup de control istoric, format din 17 copii tratați cu placebo. Principalele criterii de evaluare a eficacității au fost creatinina serică, clearance-ul calculat al creatininei și creșterea în înălțime. Nivelul mediu de cistină leucocitară obținut în timpul tratamentului a fost de $1,7 \pm 0,2$ nmol de hemicisteină/mg de proteină. Funcția glomerulară s-a menținut nemodificată în timp la pacienții tratați cu cisteamină. Pacienții tratați cu placebo au prezentat, în schimb, o creștere progresivă a creatininei serice. În comparație cu copiii netratați, creșterea în înălțime a continuat la copiii cărora li s-a administrat tratamentul, dar viteza de creștere nu a fost suficient de rapidă pentru ca acești copii să atingă valorile normale de creștere corespunzătoare vârstei lor. Funcția tubulară renală nu a fost afectată prin tratament. Alte două studii au prezentat rezultate similare.

În toate studiile, răspunsul pacienților a fost superior când tratamentul a început la vârste mai mici, în condițiile unei bune funcționalități renale.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea unei doze orale unice de cisteamină bitartrat echivalentă cu 1,05 mg de cisteamină sub formă de bază liberă la voluntari sănătoși, valorile medii (\pm ds) ale timpului necesar pentru a atinge nivelul maxim și concentrația plasmatică maximă au fost de 1,4 (\pm 0,5) ore și, respectiv, de 4,0 (\pm 1,0) μ g/ml. La pacienții în stare stabilă, aceste valori au fost de 1,4 (\pm 0,4) ore și respectiv de 2,6 (\pm 0,9) μ g/ml, după administrarea unor doze între 225 și 550 mg. Cisteamina bitartrat (CYSTAGON) este bioechivalentă cu cisteamina clorhidrat și cu fosfocisteamina.

În condiții *in vitro*, legarea cisteaminei de proteinele plasmatică, în principal de albumină, este independentă de concentrația plasmatică a medicamentului în intervalul terapeutic, cu o valoare medie (\pm ds) de 54,1 % (\pm 1,5) Legarea cisteaminei de proteinele plasmatică în cazul pacienților în stare stabilă este similară: 53,1 % (\pm 3,6) și 51,1 % (\pm 4,5) la 1,5 și respectiv la 6 ore după administrarea dozei.

Într-un studiu farmacocinetic de 24 de ore la 24 de voluntari sănătoși, valoarea medie estimată (\pm ds) pentru timpul de înjumătățire terminal prin eliminare a fost de 4,8 (\pm 1,8) ore.

S-a demonstrat că eliminarea cisteaminei nemodificate în urină variază între 0,3% și 1,7% din doza zilnică totală la 4 pacienți; cea mai mare parte a cisteaminei este eliminată sub formă de sulfat.

Date foarte limitate sugerează faptul că parametrii farmacocinetici ai cisteaminei nu prezintă modificări semnificative la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există informații disponibile privind pacienții cu insuficiență renală gravă.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-au efectuat studii privind genotoxicitatea: Cu toate că unele studii publicate au raportat inducerea unor aberații cromozomiale în linii celulare eucariotice în cultură după administrarea de cisteamină, studiile specifice cu cisteamină bitartrat nu au evidențiat efecte mutagene în testul Ames sau efecte clastogene în testul micronucleului la șoarece.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale de laborator au evidențiat efecte embriotoxice și fetotoxice (resorbție și avort post-implantare) la șobolani, la un nivel de dozaj de 100 mg/kg/și zi și la iepuri cărora li s-au administrat 50 mg/kg/și zi de cisteamină. Efectele teratogene au fost descrise la șobolani, când cisteamina a fost administrată în timpul perioadei de organogeneză la o doză de 100 mg/kg/și zi.

Această doză este echivalentă cu doza de 0,6 g/m²/și zi la șobolan, adică mai puțin de jumătate din doza clinică de întreținere recomandată pentru cisteamină, de 1,30 g/m²/și zi. S-a observat reducerea fertilității la șobolani, la doza de 375 mg/kg/și zi, doză la care creșterea ponderală a fost întârziată. La această doză, creșterea ponderală și supraviețuirea puilor în perioada alăptării au fost de asemenea reduse. Dozele mari de cisteamină reduc capacitatea femelelor de a-și alăpta puii. Dozele unice inhibă secreția de prolactină la animale. Administrarea de cisteamină la șobolani nou-născuți a provocat cataractă.

Dozele mari de cisteamină administrate pe cale orală sau parenterală produc ulcere duodenale la șobolani și la șoareci dar nu la maimuțe. Administrarea experimentală a acestui medicament produce o diminuare accentuată a somatostatinei la mai multe specii animale. Consecințele acestor fenomene în condițiile utilizării clinice a medicamentului nu sunt cunoscute.

Nu s-au efectuat studii de carcinogeneză cu CYSTAGON.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei
celuloză microcristalină,
amidon pregelatinizat,
stearat de magneziu/laurilsulfat de sodiu,
dioxid de siliciu coloidal,
croscarmeloză sodică,
Capsula:
gelatină,
dioxid de titan,

cerneală neagră pe capsulele conținând E172.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane PEID (din polietilenă de înaltă densitate) cu 100 și 500 de capsule . În fiecare flacon este inclus un desicant care conține carbon negru activat și granule de gel siliciu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu este cazul.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Recordati Rare Diseases
Immeuble “Le Wilson”
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Franța

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/039/003 (flacon cu 100 de capsule), EU/1/97/039/004 (flacon cu 500 de capsule).

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 iunie 1997.

Data ultimei reînnoiri: 23 iunie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

Recordati Rare Diseases
Immeuble “Le Wilson”
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Franța

sau

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA EXTERIOARĂ CYSTAGON 50 mg x 100 capsule
CUTIA EXTERIOARĂ CYSTAGON 50 mg x 500 capsule

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CYSTAGON capsule 50 mg
Cisteamină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 50 mg de cisteamină (sub formă de mercaptamină bitartrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

100 capsule (flacon prevăzut cu desicant)
500 capsule (flacon prevăzut cu desicant)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

Nu înghițiți recipientul cu desicant care se găsește în flacon.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {luna/anul}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Cystagon 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA EXTERIOARĂ CYSTAGON 150 mg x 100 capsule
CUTIA EXTERIOARĂ CYSTAGON 150 mg x 500 capsule

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CYSTAGON capsule a 150 mg
Cisteamină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă tare conține 150 mg cisteamină (sub formă de mercaptamină bitartrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

100 capsule (flacon prevăzut cu desicant)
500 capsule (flacon prevăzut cu desicant)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

Nu înghițiți recipientul cu desicant care se găsește în flacon.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {luna/anul}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Cystagon 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI CYSTAGON 50 mg x 100 capsule
ETICHETA FLACONULUI CYSTAGON 50 mg x 500 capsule

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CYSTAGON capsule a 50 mg
Cisteamină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 50 mg cisteamină (sub formă de mercaptamină bitartrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

100 capsule (flacon prevăzut cu desicant)
500 capsule (flacon prevăzut cu desicant)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ÎNDEMÂNA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

Nu înghițiți recipientul cu desicant care se găsește în flacon.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {luna/anul}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/039/001- 100 capsule
EU/1/97/039/002- 500 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI CYSTAGON 150 mg x 100 capsule tari
ETICHETA FLACONULUI CYSTAGON 150 mg x 500 capsule tari

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CYSTAGON capsule a 150 mg
Cisteamină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține cisteamină 150 mg (sub formă de mercaptamină bitartrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

100 capsule (flacon prevăzut cu desicant)
500 capsule (flacon prevăzut cu desicant)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

Nu înghițiți recipientul cu desicant care se găsește în flacon.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {luna/anul}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

CYSTAGON capsule a 50 mg

CYSTAGON capsule a 150 mg

Cisteamină bitartrat (mercaptamină bitartrat)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este CYSTAGON și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați CYSTAGON
3. Cum să utilizați CYSTAGON
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează CYSTAGON
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este CYSTAGON și pentru ce se utilizează

Cistinoza este o tulburare metabolică denumită „cistinoză nefropatică”; boala este caracterizată printr-o acumulare anormală a unui aminoacid numit cistină în diferite organe din corp, de exemplu în rinichi, ochi, mușchi, pancreas și creier. Acumularea cistinei provoacă leziuni renale și excreția unor cantități excesive de glucoză, proteine și electroliți. Organe diferite sunt afectate la vârste diferite.

CYSTAGON este prescris pentru tratamentul acestei tulburări ereditare rare. CYSTAGON este un medicament care reacționează cu cistina pentru a reduce nivelurile acesteia în celule.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați CYSTAGON

Nu utilizați CYSTAGON:

- dacă dumneavoastră - sau copilul dumneavoastră - sunteți alergic la cisteamină bitartrat sau la penicilamină sau la oricare dintre celelalte componente ale (enumerare la pct. 6).
- dacă sunteți gravidă; acest aspect are importanță mai ales în primul trimestru de sarcină
- dacă alăptați la sân.

Atenționări și precauții

- Când boala dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră a fost confirmată prin măsurătorile cistinei leucocitare, tratamentul cu CYSTAGON trebuie inițiat cât mai curând posibil.
- S-au raportat câteva cazuri de leziuni cutanate la nivelul cotului, asemănătoare unor mase mici și dure la copii tratați cu doze mari ale diferitor medicamente pe bază de cisteamină. Aceste leziuni au fost asociate cu striuri cutanate (vergeturi) și leziuni osoase precum fracturi sau deformări osoase, și cu laxitatea articulațiilor.
Medicul dumneavoastră poate programa examene fizice și examinări radiografice periodice ale pielii și oaselor, pentru a controla efectele medicamentului. Se recomandă autoexaminarea pielii dumneavoastră sau a pielii copilului dumneavoastră. Dacă apar anomalii cutanate sau osoase, vă rugăm să vă informați imediat medicul.

- Medicul dumneavoastră poate solicita verificarea periodică a numărului celulelor sanguine (hemograma).
- Nu s-a demonstrat că CYSTAGON ar preveni acumularea cristalelor de cistină la nivelul ochiului. Dacă s-a utilizat o soluție oftalmică de cisteamină în acest scop, utilizarea acesteia trebuie să fie continuată.
- Spre deosebire de fosfocisteamină, o altă substanță activă înrudită cu cisteamina bitartrat, CYSTAGON nu conține fosfat. Dacă vi se administrează deja suplimente pe bază de fosfați, poate deveni necesară modificarea dozelor acestora atunci când fosfocisteamina este înlocuită cu CYSTAGON.
- Pentru a evita riscul aspirării medicamentului în plămâni, capsulele nu trebuie administrate la copii cu vârste de 6 ani sau mai mici.
- Nu înghițiți recipientul cu desicant care se găsește în flacon.

CYSTAGON împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

CYSTAGON împreună cu alimente și băuturi

Pentru copii cu vârste de 6 ani sau mai mici, capsula tare poate fi desfăcută și conținutul poate fi presărat pe alimente (de exemplu lapte, cartofi sau alimente pe bază de amidon) sau amestecat în formula pentru sugari. A nu se adăuga la băuturi acide, de exemplu suc de portocale. Consultați medicul pentru instrucțiuni complete.

Sarcina

Nu trebuie să utilizați CYSTAGON dacă sunteți gravidă. Vă rugăm să vă consultați medicul dacă intenționați să rămâneți gravidă.

Alăptarea

CYSTAGON nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

CYSTAGON poate provoca o stare de moleșeală. Când începeți tratamentul, dumneavoastră sau copilul dumneavoastră nu trebuie să desfășurați activități potențial periculoase până vă familiarizați cu efectele medicamentului.

3. Cum să utilizați CYSTAGON

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza de CYSTAGON prescrisă pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră depinde de vârsta și greutatea dumneavoastră sau a copilului.

Pentru copii cu vârste până la 12 ani, stabilirea dozei se va face în funcție de mărimea corpului (suprafața corporală), doza uzuală fiind de 1,30 g/m² de suprafață corporală pe zi.

Pentru pacienții cu vârste peste 12 ani cu greutate corporală de peste 50 kg, doza uzuală este de 2 g/zi. În toate cazurile, doza uzuală nu trebuie să depășească 1,95 g/m²/zi.

CYSTAGON trebuie luat sau administrat numai pe cale orală și exact așa cum vi s-a explicat de către medicul dumneavoastră sau de către pediaterul copilului. Pentru ca CYSTAGON să acționeze în mod corect, trebuie să respectați următoarele instrucțiuni:

- Urmați exact instrucțiunile medicului dumneavoastră. Nu măriți și nu reduceți doza de medicament dacă nu aveți aprobarea medicului dumneavoastră.
- Capsulele nu trebuie administrate la copiii cu vârste de aproximativ 6 ani sau mai mici, deoarece aceștia s-ar putea să nu poată să le înghită și să se sufocă. Pentru copiii cu vârste de aproximativ 6 ani sau mai mici, capsula tare poate fi desfăcută și conținutul poate fi presărat pe alimente (de exemplu lapte, cartofi sau alimente pe bază de amidon) sau amestecat în formula pentru sugari. A nu se adăuga la băuturi acide, de exemplu suc de portocale. Consultați medicul pentru instrucțiuni complete.

- Tratamentul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră poate include, pe lângă CYSTAGON, unul sau mai multe suplimente pentru înlocuirea pierderilor importante de electroliți la nivel renal. Este important să luați sau să dați copilului dumneavoastră aceste suplimente, așa cum ați fost instruit de către medic. Dacă au fost omise mai multe doze de suplimente sau dacă apar stări de slăbiciune sau moleșeală, contactați medicul pentru instrucțiuni.
- Pentru stabilirea nivelului de cistină din celulele albe sanguine, sunt necesare examene de sânge periodice care pot ajuta la determinarea dozei corecte de CYSTAGON. Medicul dumneavoastră sau pediatrul vor programa aceste examene de sânge. Pentru a stabili dozele necesare de suplimente, sunt necesare examene periodice de sânge și urină care să determine nivelurile celor mai importanți electroliți pentru organism.

CYSTAGON trebuie administrat de 4 ori pe zi, la fiecare 6 ore, preferabil în timpul mesei sau imediat după mese. Este important să luați dozele la intervale regulate de 6 ore.

Tratamentul cu CYSTAGON trebuie continuat pe termen lung, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din CYSTAGON:

În cazul în care s-a utilizat o doză mai mare de medicament decât cea care a fost prescrisă, sau dacă apar stări de moleșeală, trebuie să contactați imediat medicul dumneavoastră sau pediatrul sau secția de urgență a spitalului.

Dacă uitați să luați CYSTAGON:

Dacă o doză de medicament este omisă, aceasta trebuie să fie luată cât mai curând posibil. Dacă însă vă amintiți de omiterea dozei cu mai puțin de 2 ore înainte de următoarea doză, renunțați la doza omisă și reveniți la schema dumneavoastră obișnuită de dozaj. Nu dublați doza pentru a substitui o doză omisă.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

La unele persoane, CYSTAGON poate produce o stare de moleșeală sau poate afecta starea de atenție (vigilența). Înainte de a desfășura orice activitate care poate fi periculoasă în lipsa atenției necesare, asigurați-vă că știți care este reacția dumneavoastră sau a copilului la acest medicament.

Următoarele reacții adverse au fost raportate după cum urmează: foarte frecvente (care apar la cel puțin unul din 10 pacienți), frecvente (care apar la cel puțin unul din 100 pacienți), mai puțin frecvente (care apar la cel puțin unul din 1000 pacienți), rare (care apar la cel puțin unul din 10000 pacienți), foarte rare (care apar la cel puțin unul din 100000 pacienți).

- Foarte frecvente: vărsături, greață, diaree, pierderea poftei de mâncare, febră și somnolență.
- Frecvente: durere abdominală sau disconfort, mirosul neplăcut al respirației sau al corpului, erupții pe piele, gastroenterită, oboseală, durere de cap, encefalopatie (o boală a creierului) și anomalii ale testelor funcționale hepatice.
- Mai puțin frecvente: vergeturi (striuri cutanate), leziuni ale pielii (mici mase dure la nivelul coatelor), relaxarea articulațiilor, dureri de picioare, fracturi ale oaselor, scolioză (devierea coloanei vertebrale), deformare și fragilitate osoasă, decolorarea părului, reacții alergice severe, somnolență, crize convulsive, nervozitate, halucinații, scăderea numărului de globule albe în sânge, ulcer gastrointestinal manifestat prin sângerări la nivelul tractului digestiv și efecte la nivelul rinichilor, manifestate prin umflarea extremităților și creștere în greutate.

Deoarece unele dintre aceste reacții adverse sunt grave, cereți medicului dumneavoastră sau pediatrului să vă explice care sunt semnele care anunță aceste reacții.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CYSTAGON

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C și a se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CYSTAGON

- Substanța activă este cisteamină bitartrat (mercaptamină bitartrat). Fiecare capsulă tare de CYSTAGON 50 mg conține cisteamină 50 mg (sub formă de mercaptamină bitartrat). Fiecare capsulă tare de CYSTAGON 150 mg conține cisteamină 150 mg (sub formă de mercaptamină bitartrat).
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, amidon pregelatinizat, stearat de magneziu/laurilsulfat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal, croscarmeloză sodică; învelișul capsulei: gelatină, dioxid de titan, cerneală neagră pe capsule (E172).

Cum arată CYSTAGON și conținutul ambalajului

Capsule

- Cystagon 50 mg: capsule albe, opace, inscripționate cu CYSTA 50 pe corp și RECORDATI RARE DISEASES pe capac. Flacoane de 100 și 500 capsule. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.
- Cystagon 150 mg: capsule albe, opace, inscripționate cu CYSTAGON 150 pe corp și RECORDATI RARE DISEASES pe capac.

Flacoane de 100 și 500 capsule. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Recordati Rare Diseases
Immeuble “Le Wilson”
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Franța

Fabricantul

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

Franța

sau

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

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

България

Recordati Rare Diseases
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58
Франция

Luxembourg/Luxemburg

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36
Belgique/Belgien

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Recordati AB.
Tlf: +46 8 545 80 230
Sverige

Malta

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 1 47 73 64 58
Franza

Deutschland

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Eesti

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

Norge

Recordati AB.
Tlf: +46 8 545 80 230
Sverige

Ελλάδα

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

Österreich

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0
Deutschland

España

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.
Tel: + 34 91 659 28 90

Polska

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

France

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

Portugal

Jaba Recordati S.A.
Tel: +351 21 432 95 00

Hrvatska

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francuska

Ireland

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

Ísland

Recordati AB.
Sími:+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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>