**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CYSTAGON 50 mg Kapsuli Iebsin

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull kapsula iebsa fiha 50 mg ta’cysteamine bitartrate (bħala mercaptamine bitartrate),.

Għal-lista sħiħa ta’ sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Kapsula Iebsa

Kapsuli iebsin bojod, opaki b’CYSTA 50 fuq il-korp u MYLAN fuq ir-ras.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

CYSTAGON hu indikat fit-trattament ta’ ċistinożi nefropatika ppruvata. Cysteamine inaqqas l-akkumulazzjoni ta’ cystine f’xi ċelluli (eż. lewkoċiti, ċelloli tal-muskolu u tal-fwied) f’pazjenti b’ċistinożi nefropatika u, meta t-trattament jinbeda fi żmien bikri, dan idewwem l-iżvilupp ta’ insuffiċjenza renali.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

It-trattament b’CYSTAGON għandu jinbeda taħt is-superviżjoni ta’ tabib b’esperjenza fit-trattament taċ-ċistinożi.

L-iskop tat-terapija hu li l-livell ta’cystine fil-lewkoċiti jinżamm taħt il-1 nmol ta’ hemicystine/mg ta’ proteina. L-ammont ta’ cystine fiċ-ċelloli bojod tad-demm għandu għalhekk jiġi osservat sabiex tkun tista’ tiġi mibdula d-doża. L-ammont ta' ċelloli bojod tad-demm għandhu jiġi mkejjel kull 5 sa 6 sigħat wara l-għoti tad-doża u għandu jkun ikkontrollat regolarment wara l-bidu tat-terapija (eż. kull xahar) u kull 3-4 xhur meta d-doża tkun stabbli.

• *Għat-tfal li għandhom sa 12-il sena,* id-doża ta' CYSTAGON għandha tingħata skond l-erja superfiċjali tal-ġisem (g/m2/kuljum). Id-doża rrakkomandata hi ta' 1.30 g/m2/kuljum tal-bażi libera mqassma f'erba' darbiet kuljum.

• *Għal pazjenti li għandhom aktar minn 12-il sena u għandhom piż ta' aktar minn 50 kg* id-doża rrakkomandata ta' CYSTAGON hi ta' 2 g/kuljum, li titqassam f’erba' darbiet kuljum.

Id-dożi inizjali għandhom ikunu ta’ 1/4 sa 1/6 tad-doża ta’ manteniment li mistennija tingħata, u tiżdied gradwalment fuq perijodu ta' 4-6 ġimgħat sabiex tiġi evitata l-intolleranza għall-prodott mediċinali. Id-doża għandha tiżdied jekk it-tolleranza tkun adegwata u l-livell ta’ cystine fil-lewkoċiti jibqa’ >1 nmol hemicystine/mg ta’ proteina. L-ogħla doża ta’ CYSTAGON użata fi provi kliniċi kienet ta’ 1.95 g/ m2/jum.

L-użu ta' dożi ogħla minn 1.95 g/m2/kuljum m'huwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

It-tolleranza diġestiva ta’ cysteamine hi aħjar meta l-prodott mediċinali jittieħed ma' l-ikel jew eżatt wara l-ikel.

Fi tfal b’riskju ta’ aspirazzjoni, f’età ta’ madwar 6 snin jew anqas, il-kapsuli iebsin għandhom jinfetħu u l-kontenut tagħhom jitraxxax fuq l-ikel. L-esperjenza turi li ikel bħal ħalib, patata u prodotti oħrajn b’bażi ta’ lamtu huma xierqa biex jitħalltu ma’ dan it-trab. Madankollu, xorb aċiduż, e.g. meraq tal-larinġ, għandu jkun evitat għaliex it-trab ġeneralment ma jitħallatx tajjeb u jista' jippreċipita.

*Pazjenti b’dijaliżi jew wara trapjant:*

L-esperjenza turi li kultant ċertu forom ta’ cysteamine huma ttollerati anqas min-normal (i.e. li jwassal għal aktar każijiet avversi) meta l-pazjenti għaddejjin minn dijaliżi. Hu rrakkomandat li f’dawn il-pazjenti ssir osservazzjoni aktar mill-qrib ta' livelli ta’ cystine fil-lewkoċiti.

*Pazjenti b’insuffiċjenza epatika:*

Ġeneralment mhux meħtieġ tibdil fid-doża, iżda għandha ssir osservazzjoni tal-livelli ta’ cystine fil-lewkoċiti.

**4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi waħda mis-sustanzi mhux attivi.

CYSTAGON huwa kontra-indikat jekk qed tredda’. CYSTAGON m’għandux jittieħed waqt it-tqala, b'mod partikolari matul l-ewwel trimestru, sakemm ma jkunx meħtieġ bl-aktar mod evidenti (ara sezzjoni 4.6 u sezzjoni 5.3), minħabba li nstab li hu teratoġeniku fl-annimali.

CYSTAGON huwa kontra-indikat f’pazjenti li żviluppaw sensittività eċċessiva għal cysteamine jew peniċillamina.

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

It-terapija b'CYSTAGON għandha tinbeda immedjatament wara l-konferma tad-djanjożi ta’ ċistinożi nefropatika sabiex jinkiseb l-aħjar benefiċċju.

Id-dijanjosi ta' ċistonożi nefropatika trid tkun saret kemm permezz ta' sinjali kliniċi w investigazzjonijiet bijokemikali (għadd ta’cystine fil-lewkoċiti).

Każijiet jixbhu lis-sindromu ta’ Ehlers-Danlos u disturbi vaskulari fil-minkbejn ġew irrapurtati fi tfal ittrattati b’dożi għoljin ta’ cysteamine f’medicini differenti (cysteamine chlorhydrate or cystamine or cysteamine bitartrate) li ħafna minnhom huma ’l fuq mid-doża massima ta’ 1.95 g/m2/kuljum. Dawn il-leżjonijiet fil-ġilda huma assoċjati ma’ proliferazzjoni vaskulari, strije fil-ġilda u leżjonijiet fil-għadam.

Għalhekk huwa rrakkomandat li wieħed jimmonitorja regolarment il-ġilda u li jikkonsidra eżamijiet   
tar-raġġi X għall-għadam bħala neċessarji. Eżami tal-ġilda mill-pazjent innifsu jew mill-ġenituri għandu jiġi rrakkomandat ukoll. Jekk jidhru xi anormalitajiet simili fil-ġilda jew fl-għadam, huwa rrakkomandat li titnaqqas id-doża ta’ CYSTAGON.

L-użu ta' dożi ogħla minn 1.95 g/m2/kuljum m'huwiex irrakkomandat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Hu rrakkomandat li jkun hemm monitoraġġ ta' l-għadd ta’ ċelloli tad-demm fuq bażi regolari.

Instab li cysteamine meħud mill-ħalq ma waqqafx id-depożitu ta’ kristalli ta' cystine fil-għajn. Għalhekk, fejn tintuża soluzzjoni għall-għajn għal dak l-iskop, l-użu tagħha għandu jitkompla.

F’kuntrast ma' phosphocysteamine, CYSTAGON ma fihx fosfat. Bosta pazjenti diġà se jkunu qed jingħataw fosfat żejjed u d-doża ta’ dawn jista’ jkollha tinbidel meta CYSTAGON jieħu post phosphocysteamine.

Kapsuli iebsin ta’ CYSTAGON sħaħ m’għandhomx jiġu mogħtija lit-tfal ta’ taħt l-età ta’ madwar 6 snin minħabba r-riskju ta’ aspirazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

**4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma’ dan il-prodott u affarjiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

Ma sarux studji dwar l-effetti ta’ mediċini oħrajn jew ta’ affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott.

CYSTAGON jista’ jiġi mogħti ma’ elektroliti u sustanzi li jingħataw bħala sostitut ta’ minerali meħtieġa għall-immaniġġar tas-sindromu ta’ Fanconi kif ukoll ma’ vitamina D u ormoni ta' tirojde. Indomethacin u CYSTAGON intużaw flimkien f’xi pazjenti. F’każi ta’ pazjenti bi trapjant tal-kliewi, intużaw trattamenti kontra r-rifjut ma' cysteamine.

**4.6 Tqala u Treddigħ**

M’hemmx tagħrif adegwat dwar l-użu ta’ cysteamine bitartrate fuq nisa tqal. Studji fuq annimali wrew tossiċità riproduttiva, inkluż teratoġenesi (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali fin-nies, mhux magħruf. Lanqas m’hu magħruf l-effett fuq it-tqala ta’ ċistonożi mhux ikkurata.

Għalhekk, CYSTAGON m’għandux jintuża waqt it-tqala, speċjalment matul l-ewwel trimestru, ħlief meta jkun hemm bżonn speċifiku.

Jekk tkun hemm dijanjosi ta' tqala jew tqala ppjanata, it-trattament għandu jkun jerġa kkunsiderat b' reqqa u l-pazjent għandu jiġi infurmat dwar ir-riskju tal-possibbilta’ teratoġenika ta' cysteamine.

Mhux magħruf jekk CYSTAGON jiġix eliminat fil-ħalib ta’ l-omm. Madankollu, minħabba r-riżultati ta’ studji fuq annimali fuq ommijiet li qed ireddgħu u fuq frieħ li għadhom kif jitwieldu (ara sezzjoni 5.3), it-treddigħ hu kontra-indikat f'' nisa li qed jieħdu CYSTAGON.

* 1. **Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

CYSTAGON għandu effett żgħir jew moderat fuq il-ħila tas-sewqan u l-użu ta’ magni.

CYSTAGON jista’ jikkawża n-ngħas. Meta tinbeda t-terapija, il-pazjenti m’għandhomx iwettqu attivitajiet li jistgħu jkunu perikolużi sakemm l-effetti tal-prodott mediċinali fuq kull individwu jkunu magħrufa.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Madwar 35% tal-pazjenti jistgħu jistennew li ser ikollhom reazzjonijiet avversi. Dawn jinvolvu prinċipalment is-sistema gastro-intestinali u s-sistema nervuża ċentrali. Meta dawn l-effetti jfeġġu fl-istadju bikri tat-terapija b'cysteamine, is-sospensjoni temporanja u l-introduzzjoni gradwali mill-ġdid ta' trattament jistgħu jkunu effettivi sabiex itejjbu t-tolleranza.

L-effetti ta' reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati huma mniżżla hawn isfel, skond is-sistema ta' klassifikazzjoni fuq l-organi u skond il-frekwenza. Frekwenzi huma mfissra bħala: komuni ħafna (≥ 1/10), komuni (≥1/100 sa <1/10) u mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100).

Fi ħdan kull ragruppament ta’ frekwenzi l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skond ordni dejjem tonqos fis-serjetà

|  |  |
| --- | --- |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet | *Komuni*: testijiet tal-funzjoni tal-fwied, anormali |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika | *Mhux komuni*: Lewkopenja |
| Disturbi tas-sistema nervuża | *Komuni:* Uġigħ ta’ ras, enċefalopatija  *Mhux komuni*: ngħas, aċċessjonijiet |
| Disturbi gastro-intestinali | *Komuni ħafna*: Rimettar, dardir, dijarrea.  *Komuni*: Uġigħ addominali, nifs bir-riħa, dispepsja, gastroenterite  *Mhux komuni*: Ulċera gastro-intestinali |
| Disturbi marbuta mal-kliewi u s-sistema tal-awrina | *Mhux komuni:* Sindromu nefrotiku |
| Disturbi tal-ġilda u tat-tessut subkutaneji | *Mhux komuni*: Riħa tal-ġilda, anormali, raxx  *Mhux komuni*: Ix-xagħar jibdel il-kulur, striji fil-ġilda, faġilità fil-ġilda (*molluscoid pseudotumor* fil-minkbejn) |
| Disturbi muskolo-skeletali u tat-tessut konnettiv | *Mhux komuni*: Iperestensjoni tal-ġog, uġigħ fir-riġlejn, genu valgum, osteopinja, fratturi ta' kompressjoni, skoljosi. |
| Disturbi marbuta mal-metaboliżmu u  n-nutrizzjon | *Komuni ħafna*: Anoreksja |
| Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta’ mnejn jittieħed | *Komuni ħafna*: Letarġija, deni  *Komuni*: Astenja |
| Disturbi marbuta mas-sistema immuni | *Mhux komuni*: Reazzjoni anafilattika |
| Disturbi psikjattriċi | *Mhux komuni: nervożità, alluċinazzjoni* |

Każijiet ta’ sindromu nefrotiku kienu rrapurtati sa 6 xhur mill-bidu ta' terapija b’fejqan progressiv wara t-twaqqif ta' trattament. F’xi każijiet, l-istoloġija wriet glomerulonefrite tal-membrana tar-*renal allograft*, u sensittività eċċessiva ta’ nefrite interstizjali.

Każijiet li jixbhu s-sindromu ta’ Ehlers-Danlos u disturbi vaskulari fuq il-minkbejn ġew irrapportati fi tfal ittrattati kronikament b’dożi għoljin ta’ mediċini b’tipi differenti ta’ cysteamine (cysteame chlorhydrate jew cystamine jew cysteamine bitartrate) li ħafna minnhom huma ’l fuq mid-doża massima ta’ 1.95 g/m2/kuljum).

F'xi ftit każijiet, dawn il-leżjonijiet fil-ġilda kienu assoċjati ma’ proliferazzjoni vaskulari, striji fil-ġilda u leżjonijiet fl-għadam li ntwerew l-ewwel darba waqt eżamijiet tar-raġġi X. Disturbi marbuti ma’ l-għadam irrapportati kienu genu valgum, uġigħ fir-riġlejn u ġogi iperestensivi, osteopinja, fratturi ta’ kompressjoni u skoljosi.

F’każijiet fejn sar eżami ħistopatoloġiku tal-ġilda, ir-riżultati kienu jissuġerixxu anġjo- endoteljomatosi.

Pazjent wieħed sussegwentament miet minn iskemija ċerebrali akuta b’vaskulopatija qawwija.

F’xi pazjenti, il-lezjonijiet fil-ġilda fuq il-minkbejn irrigressaw wara tnaqqis fid-doża ta’ CYSTAGON.

Hu maħsub li cysteamine jista' jtellef li ssir il-ħolqa ta’ katina tal-fibri tal-kollaġen (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Doża eċċessiva ta’ cysteamine tista’ tikkawża letarġija progressiva.

F’każ ta’ doża eċċessiva għandu jingħata l-appoġġ meħtieġ lis-sistemi respiratorji u kardjovaskulari. L-ebda antidotu speċifiku m’huwa magħruf. Mhux magħruf jekk cysteamine jistax jitneħħa permezz ta’ dijaliżi tad-demm.

**5. TAGĦRIF FARMAKOLOĠIKU**

**5.1 Tagħrif farmakodinamiku**

Grupp farmakoterapewtiku: Prodott ta' l-apparat alimentari u tal-metaboliżmu, Kodiċi ATC: A16AA04.

Individwi normali u pazjenti eterożigotici għal ċistinożi għandhom livelli ta’ cystine fiċ-ċelluli bojod ta’ < 0.2, u ġeneralment anqas minn 1 nmol ta’ hemicystine/mg ta’ proteina, rispettivament.

Individwi b’ċistinożi nefropatika jkollhom żjieda ta' cystine fiċ-ċelluli bojod ta’ aktar minn 2 nmol ta’ hemicystine/mg ta’ proteina.

Cysteamine tirreaġixxi ma' cystine biex tifforma disulfide ta' cysteamine u cysteine, u cysteine. Disulfide mħallta tiġi mbagħad esportata mill-liżożomi permezz ta' sistema ta’ trasport ta’ lysine sħiħa. It-tnaqqis fl-għadd ta’ cystine fil-lewkoċiti hu marbut mal-konċentrazzjoni ta’ cysteamine fil-plażma matul is-sitt sigħat wara l-għoti ta’ CYSTAGON.

Il-livell ta’ cystine fil-lewkoċiti jilħaq l-aktar livell baxx tiegħu (valur medju (± sd): 1.8 ± 0.8 siegħat) ftit aktar tard minn l-ogħla konċentrazzjoni ta’ cysteamine fil-plażma (valur medju (± sd): 1.4 ± 0.4 siegħat) u jerġa’ jiġi lura fil-livell bażi ta' referenza hekk kif il-konċentrazzjoni ta' cysteamine fil-plażma tonqos fis-6 siegħat wara d-doża.

Fi studju kliniku, il-livelli bażi ta' referenza ta’ cystine fiċ-ċelloli bojod kienu ta’ 3.73 (medda 0.13 sa 19.8) nmol hemicystine/mg ta’ proteina u nżammu viċin il-1 nmol hemicystine/mg ta’ proteina permezz ta’ firxa fid-doża ta’ cysteamine minn 1.3 sa 1.95 g/m2/jum.

Studju li sar qabel ġew ikkurati 94 tifel u tifla b’ċistinożi nefropatika b’dożi jiżdiedu ta’ cysteamine biex jintlaħqu livelli ta’ cystine fiċ-ċelloli bojod ta’ anqas minn 2 nmol hemicystine/mg ta’ proteina 5 sa 6 siegħat wara t-teħid tad-doża u mqabbel ma' riżultat miksub fuq grupp ta' 17-il tifel u tifla bi storja li ngħataw trattament permezz ta' plaċebo bħala kontroll. Il-kejl prinċipali ta’ l-effikaċja kienu l-krejatinina fis-serum u l-kalkolu tat-tneħħija ta' krejatinina u t-tkabbir (tul). Il-medja tal-għadd ta' cystine fiċ-ċelloli bojod miksuba matul it-trattament kienet ta’ 1.7 + 0.2 nmol hemicystine/mg ta’ proteina. Fost il-pazjenti li ngħataw cysteamine, il-funzjoni glomerulari nżammet tul il-perijodu. Min-naħa l-oħra, pazjenti trattati permezz ta' plaċebo, kellhom żjieda gradwali ta' krejatinina fis-serum. Il-pazjenti li ngħataw trattament żammew iż-żjieda fit-tul meta mqabbla ma’ dawk mhux ikkurati. Madankollu, ir-rata ta' tkabbir ma żdiedetx biżżejjed biex tippermetti li l-pazjenti jilħqu t-tul normali għall-età tagħhom. Il-funzjoni tubulari renali ma kienetx affettwata mit-trattament. Żewġ studji oħra wrew riżultati bħal dawn.

Fl-istudji kollha, ir-rispons mill-pazjenti kien aħjar meta t-trattament inbeda f’età bikrija b’funzjoni renali tajba.

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Wara doża orali waħda ta’ cysteamine bitartrate ekwivalenti għal 1.05 g ta’ bażi ħieles ta' cysteamine fuq voluntiera b'saħħithom, il-valuri medji (±sd) għall-ħin biex tintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni u l-ogħla konċentrazzjoni tal-plażma huwa ta’ 1.4 (± 0.5) siegħat u 4.0 (± 1.0) µg/ml, rispettivament. F’pazjenti fi stat fiss, dawn il-valuri huma ta' 1.4 (± 0.4) siegħat u 2.6 (± 0.9) µg/ml, rispettivament, wara doża li tvarja minn 225 sa 550 mg.

Cysteamine bitartrate (CYSTAGON) hu bioekwivalenti għal cysteamine hydrochloride u phosphocysteamine.

L-irbit ta’ cysteamine mal-proteini tad-demm *in vitro* , prinċipalment ma’ albumin, huwa indipendenti mill-konċentrazzjoni tal-mediċina fil-plażma fuq il-firxa terapewtika, b’valur medju (± sd) ta’ 54.1% (± 1.5). L-ammont li jintrabat mal-proteini tad-demm f’pazjenti fi stat fiss hu simili: 53.1% (± 3.6) u 51.1 % (± 4.5) f’1.5 u 6 siegħat wara d-doża, rispettivament.

Fi studju farmakokinetiku mwettaq fuq 24 voluntiera b’saħħithom għal 24 siegħa, l-istima medja (± sd) għall-*half*-*life* terminali ta’ l-eliminazzjoni kienet ta’ 4.8 (± 1.8) siegħat.

F’erba’ pazjenti nstab li l-eleminazzjoni ta’ cysteamine mhux mibdula fl-awrina tvarja bejn 0.3% u 1.7% tad-doża totali; il-parti l-kbira ta' cysteamine hi mneħħija bħala sulphate.

Informazzjoni limitata ħafna turi li l-parametri farmakokinetiċi ta' cysteamine m’għandhomx jinbidlu b’mod sinifikanti f’pazjenti b’insuffiċjenza renali minn ħafifa sa moderata. M’hemm l-ebda informazzjoni dwar pazjenti b’insuffiċjenza renali gravi.

**5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina**

Saru studji dwar il-ġenotossiċità: għalkemm fi studji ppubblikati dwar l-użu ta’ cysteamine, kienet irrapportat żjieda ta’ aberazzjoni tal-kromożoma f’razza ta' ċelloli ewkarjotiċi mkabbra, studji speċifiċi b’cysteamine bitartrate ma wrew l-ebda effetti mutaġeniċi fit-test ta’ Ames u l-ebda effett klastoġeniku fit-test fuq il-mikronukleju tal-ġurdien.

Studji fuq ir-riproduzzjoni wrew effetti tossiċi fuq l-embriju u l-fetu (assorbiment mill-ġdid u telf ta’ wara l-impjantazzjoni) fil-firien f’livell ta’ doża ta’ 100 mg/kg/jum u fi fniek li rċevew 50 mg/kg/jum ta’ cysteamine. Effetti teratoġeniċi ġew irrapportati fil-firien meta cysteamine ġie mogħti fuq il-perijodu ta’ organoġeneżi b’doża ta’ 100 mg/kg/jum.

Dan hu ekwivalenti għal 0.6 g/m2/jum fil-far, li hu anqas min-nofs tad-doża ta’ manteniment kliniku rrakkomandata ta' cysteamine, i.e. 1.30 g/ m2/jum. Kien osservat tnaqqis fil-fertilità tal-firien b’375 mg/kg/jum, doża li biha iddewwem iż-żjieda tal-piż tal-ġisem. B’din id-doża, kien hemm tnaqqis ukoll fiż-żjieda fil-piż u fin-numru ta’ frieħ li baqgħu ħajjin waqt it-treddigħ. Dożi għolja ta’ cysteamine inaqqsu l-kapaċità ta’ ommijiet li jreddgħu lill-frieħ tagħhom. Dożi singoli tal-mediċini jwaqqfu it-tnixxija ta' prolactin fl-annimali. L-għotja ta’ cysteamine fil-firien li għadhom kif jitwieldu kkaġunalhom il-katarretti.

Dożi qawwija ta’ cysteamine, kemm jekk mogħtija fil-ħalq u kemm jekk mogħtija b’injezzjoni, ipproduċew ulċeri duwodenali fil-firien u fil-ġrieden iżda mhux fix-xadini. Għotja sperimentali tal-prodott mediċinali wasslet għal nuqqas ta' somatostatina f’diversi speċi ta’ annimali. Il-konsegwenza ta’ dan għall-użu kliniku ta’ dan il-mediċinali mhiex magħrufa.

Ma saru l-ebda studji karċinoġeniċi b’CYSTAGON.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ sustanzi mhux attivi**

Il-kapsula tikkonsisti minn:   
microcrystalline cellulose,

pregelatinized starch,

magnesium stearate/sodium lauryl sulfate,

colloidal silicon dioxide,

croscarmellose sodium

Il-qoxra tal-kapsula tikkonsisti minn:

gelatin,

titanium dioxide,

Il-linka sewda fuq kapsuli iebsa fiha E172.

* 1. **Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f’dan il-każ.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħżinx f’temperatura `l fuq minn 25°C.

Żomm il-kontenitur magħluq sewwa sabiex tilqa’ mid-dawl u l-umdità.

**6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Fliexken HDPE ta’ 100 u 500 kapsuli iebsin. Desikkant tal-karbonju iswed attivat u granijiet tas-silika gel huma inklużi fil-flixkun.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema**

Mhux applikabbli

**7.** **ID-DETENTUR TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Franza

**8. NUMRU(I) TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/97/039/001 (100 kapsula iebsa kull flixkun), EU/1/97/039/002 (500 kapsula iebsa kull flixkun).

**9. DATA TA’ L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA’ L-AWTORIZZAZZJONI**

Data ta’ l-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta’ Ġunju 1997

Data ta’ l-aħħar tiġdid: 23 ta’ Ġunju 2007

1. **DATA TA’ META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta’ l-Aġenzija Ewropeja dwar il-mediċini (EMA) <http://www.ema.europa.eu>/**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CYSTAGON 150 mg Kapsuli Iebsin

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull kapsula iebsa fiha 150 mg ta’cysteamine bitartrate (bħala mercaptamine bitartrate.

Għal-lista sħiħa ta’ sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Kapsula Iebsa

Kapsuli iebsin bojod, opaki b’CYSTAGON 150 fuq il-korp u MYLAN fuq ir-ras.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

CYSTAGON hu indikat fit-trattament ta’ ċistinożi nefropatika ppruvata. Cysteamine inaqqas l-akkumulazzjoni ta’ cystine f’xi ċelloli (eż. lewkoċiti, ċelloli tal-muskolu u tal-fwied) f’pazjenti b’ċistinożi nefropatika u, meta t-trattament jinbeda fi żmien bikri, dan idewwem l-iżvilupp ta’ insuffiċjenza renali.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

It-trattement b’CYSTAGON għandu jinbeda taħt is-superviżjoni ta’ tabib b’esperjenza fit-trattament taċ-ċistinożi.

L-iskop ta' terapija hu li l-livell ta’cystine fil-lewkoċiti jinżamm taħt il-1 nmol ta’ hemicystine/mg ta’ proteina. L-ammont ta' cystine fiċ-ċelloli bojod tad-demm għandu għalhekk jiġi osservat sabiex tkun tista’ tiġi mibdula d-doża. L-ammont ta' ċelloli bojod tad-demm għandhu jiġi mkejjel kull 5 sa 6 sigħat wara l-għoti tad-doża u għandu ikun ikkontrollat regolarment wara l-bidu tat-terapija (eż. kull xahar) u kull 3-4 xhur meta d-doża tkun stabbli.

• *Għat-tfal li għandhom sa 12-il sena* id-doża ta' CYSTAGON għandha tingħata skond l-erja superfiċjali tal-ġisem (g/m2/kuljum). Id-doża rrakkomandata hi ta' 1.30 g/m2/kuljum tal-bażi libera mqassma f'erba' darbiet kuljum.

• *Għal pazjenti li għandhom aktar minn 12-il sena u għandhom piż ta' aktar minn 50 kg* id-doża rrakkomandata ta' CYSTAGON hi ta' 2 g/kuljum, li titqassam erba' darbiet kuljum.

Id-dożi inizjali għandhom ikunu ta’ 1/4 sa 1/6 tad-doża ta’ mantiment li mistennija tingħata, u tiżdied gradwalment fuq perijodu ta' 4-6 ġimgħat sabiex tiġi evitata l-intolleranza għall-prodott medicinali. Id-doża għandha tiżdied jekk it-tolleranza tkun adegwata u l-livell ta’ cystine fil-lewkoċiti jibqa’ >1 nmol hemicystine/mg ta’ proteina. L-ogħla doża ta’ CYSTAGON użata fi provi kliniċi kienet ta’ 1,95 g/m2/jum.

L-użu ta' dożi ogħla minn 1.95 g/m2/kuljum m'huwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

It-tolleranza diġestiva ta’ cysteamine hi aħjar meta l-prodott mediċinali jittieħed ma' l-ikel jew eżatt wara jew waqt l-ikel.

Fi tfal b’riskju ta’ aspirazzjoni, f’età ta’ madwar 6 snin jew anqas, il-kapsuli iebsin għandhom jinfetħu u l-kontenut tagħhom jitraxxax fuq l-ikel. L-esperjenza turi li ikel bħal ħalib, patata u prodotti oħrajn b’bażi ta’ lamtu huma xierqa biex jitħalltu ma’ dan it-trab. Madankollu, xorb aċiduż, e.g. meraq tal-larinġ, għandu jkun evitat għaliex it-trab ġeneralment ma jitħallatx tajjeb u jista' jippreċipita.

*Pazjenti b’dijaliżi jew wara trapjant:*

L-esperjenza turi li kultant ċertu forom ta’ cysteamine huma ttollerati anqas min-normal (i.e. li jwassal għal aktar każijiet avversi) meta l-pazjenti għaddejjin minn dijaliżi. Hu rrakkomandat li f’dawn il-pazjenti ssir osservazzjoni aktar mill-qrib ta' livelli ta’ cystine fil-lewkoċiti.

*Pazjenti b’insuffiċjenza epatika:*

Ġeneralment mhux meħtieġ tibdil fid-doża, iżda għandha ssir osservazzjoni tal-livelli ta’ cystine fil-lewkoċite.

**4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi waħda mis-sustanzi mhux attivi.

CYSTAGON huwa kontra-indikat jekk qed tredda’. CYSTAGON m’għandux jittieħed waqt it-tqala, b'mod partikolari matul l-ewwel trimestru, sakemm ma jkunx meħtieġ bl-aktar mod evidenti (ara sezzjoni 4.6 u sezzjoni 5.3), minħabba li nstab li hu teratoġeniku fuq fl-annimali.

CYSTAGON huwa kontra-indikat f’ pazjenti li żviluppaw sensittività eċċessiva għal cysteamine jew peniċillamina.

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu**

It-terapija b'CYSTAGON għandha tinbeda immedjatament wara l-konferma tad-djanjożi ta’ ċistinożi nefropatika sabiex jinkiseb l-aħjar benefiċċju.

Id-dijanjosi ta' ċistonożi nefropatika trid tkun saret kemm permezz ta' sinjali kliniċi w investigazzjonijiet bijokemikali (għadd ta’cystine fil-lewkoċiti).

Każijiet jixbhu lis-sindromu ta’ Ehlers-Danlos u disturbi vaskulari fil-minkbejn ġew irrapurtati fi tfal ittrattati b’dożi għoljin ta’ cysteamine f’medicini differenti (cysteamine chlorhydrate or cystamine or cysteamine bitartrate) li ħafna minnhom huma ’l fuq mid-doża massima ta’ 1.95 g/m2/kuljum. Dawn il-leżjonijiet fil-ġilda huma assoċjati ma’ proliferazzjoni vaskulari, strije fil-ġilda u leżjonijiet fl-għadam.

Għalhekk huwa rrakkomandat li wieħed jimmonitorja regolarment il-ġilda u li tikkonsidra eżamijiet   
tar-raġġi X għall-għadam bħala neċessarji. Eżami tal-ġilda mill-pazjent innifsu jew mill-ġenituri għandu jiġi rrakkomandat ukoll. Jekk jidhru xi anormalitajiet simili fil-ġilda jew fl-għadam, huwa rrakkomandat li titnaqqas id-doża ta’ CYSTAGON.

L-użu ta' dożi ogħla minn 1.95 g/m2/kuljum m'huwiex irrakkomandat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Hu rrakkomandat li jkun hemm monitoraġġ ta' l-għadd ta’ ċelloli tad-demm fuq bażi regolari.

Instab li cysteamine meħud mill-ħalq ma waqqafx id-depożitu ta’kristalli ta’ cystine fil-għajn. Għalhekk, fejn tintuża soluzzjoni għal- għajn għal dak l-iskop, l-użu tagħha għandu jitkompla.

F’kuntrast ma' phosphocysteamine, CYSTAGON ma fihx fosfat. Bosta pazjenti diġà se jkunu qed jingħataw fosfat żejjed u d-doża ta’ dawn jista’ jkollha tinbidel meta CYSTAGON jieħu post phosphocysteamine.

Kapsuli iebsin ta’ CYSTAGON shah m’għandhomx jiġu mogħtija lit-tfal ta’ taħt l-età ta’ madwar 6 snin minħabba r-riskju ta’ aspirazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

**4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma’ dan il-prodott u affarjiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

Ma sarux studji dwar l-effetti ta’ mediċini oħrajn jew ta’ affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott.  
CYSTAGON jista’ jiġi mogħti ma’ elektroliti u sustanzi li jingħataw bħala sostitut ta’ minerali meħtieġa għall-immaniġġar tas-sindromu ta’ Fanconi kif ukoll ma’ vitamina D u ormoni ta' tirojde. Indomethacin u CYSTAGON intużaw flimkien f’ xi pazjenti. F’każi ta’ pazjenti bi trapjant tal-kliewi, intużaw trattamenti kontra r-rifjut ma' cysteamine.

**4.6 Tqala u Treddigħ**

M’hemmx tagħrif adegwat dwar l-użu ta’ cysteamine bitartrate fuq nisa tqal. Studji fuq annimali wrew tossiċità riproduttiva, inkluż teratoġenesi (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali fin-nies, mhux magħruf. Lanqas m’hu magħruf l-effett fuq it-tqala ta’ ċistonożi mhux ikkurata.

Għalhekk, CYSTAGON m’għandux jintuża waqt it-tqala, speċjalment matul l-ewwel trimestru, ħlief meta jkun hemm bżonn speċifiku.

Jekk tkun hemm dijanjosi ta' tqala jew tqala ppjanata, it-trattament għandu jkun jerġa khunsiderat b' reqqa u l-pazjent għandu jiġi infurmat dwar ir-riskju tal-possibiltà teratoġenika ta' cysteamine.

Mhux magħruf jekk CYSTAGON jiġix eliminat fil-ħalib ta’ l-omm. Madankollu, minħabba r-riżultati ta’ studji fuq annimali fuq ommijiet li qed ireddgħu u fuq frieħ li għadhom kif jitwieldu (ara sezzjoni 5.3), it-treddigħ hu kontra-indikat f'' nisa li qed jieħdu CYSTAGON.

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

CYSTAGON għandu effett żgħir jew moderat fuq il-ħila tas-sewqan u l-użu ta’ magni.

CYSTAGON jista’ jikkawża n-ngħas. Meta tinbeda t-terapija, il-pazjenti m’għandhomx iwettqu attivitajiet li jistgħu jkunu perikolużi sakemm l-effetti tal-prodott mediċinali fuq kull individwu jkunu magħrufa.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Madwar 35% tal-pazjenti jistgħu jistennew li ser ikollhom reazzjonijiet avversi. Dawn jinvolvu prinċipalment is-sistema gastro-intestinali u s-sistema nervuża ċentrali. Meta dawn l-effetti jfeġġu fl-istadju bikri tat-terapija b'cysteamine, is-sospensjoni temporanja u l-introduzzjoni gradwali mill-ġdid ta' trattament jistgħu jkunu effettivi sabiex itejjbu t-tolleranza.

L-effetti ta' reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati huma mniżżla hawn isfel, skond is-sistema ta' klassifikazzjoni fuq l-organi u skond il-frekwenza. Frekwenzi huma mfissra bħala: komuni ħafna (≥ 1/10), komuni (≥1/100 sa <1/10) u mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100).

Fi ħdan kull ragruppament ta’ frekwenzi l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skond ordni dejjem tonqos fis-serjetà

|  |  |
| --- | --- |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet | *Komuni*: testijiet tal-funzjoni tal-fwied, anormali |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika | *Mhux komuni*: Lewkopenja |
| Disturbi tas-sistema nervuża | *Komuni:* Uġigħ ta’ ras, enċefalopatija  *Mhux komuni*: ngħas aċċessjonijiet |
| Disturbi gastro-intestinali | *Komuni ħafna*: Rimettar, dardir, dijarrea.  *Komuni*: Uġigħ addominali, nifs bir- riħa, dispepsja, gastroenterite  *Mhux komuni*: Ulċera gastro-intestinali |
| Disturbi marbuta mal-kliewi u s-sistema tal-awrina | *Mhux komuni:* Sindromu nefrotiku |
| Disturbi tal-ġilda u tat-tessut subkutaneji | *Mhux komuni*: Riħa tal-ġilda, anormali, raxx  *Mhux komuni*: Ix-xagħar jibdel il-kulur, striji fil-ġilda, faġilità fil-ġilda (*molluscoid pseudotumor* fil-minkbejn) |
| Disturbi muskolo-skeletali u tat-tessut konnettiv | *Mhux komuni*: Iperestensjoni tal-ġog, uġigħ fir-riġlejn, genu valgum, osteopinja, fratturi ta' kompressjoni, skoljosi. |
| Disturbi marbuta mal-metaboliżmu u n-nutrizzjon | *Komuni ħafna*: Anoreksja |
| Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta’ mnejn jittieħed | *Komuni ħafna*: Letarġija, deni  *Komuni*: Astenja |
| Disturbi marbuta mas-sistema immuni | Mhux komuni: Reazzjoni anafilattika |
| Disturbi psikjattriċi | *Mhux komuni: nervożità, alluċinazzjoni* |

Każijiet ta’ sindromu nefrotiku kienu rrapurtati sa 6 xhur mill-bidu ta' terapija b’fejqan progressiv wara t-twaqqif ta' trattament. F’xi każijiet, l-istoloġija wriet glomerulonefrite tal-membrana tar-*renal allograft* f’każ wieħed, u sensittività eċċessiva ta’ nefrite interstizjali f’każ ieħor.

Każijiet li jixbhu s-sindromu ta’ Ehlers-Danlos u disturbi vaskulari fuq il-minkbejn ġew irrapportati fi tfal ittrattati kronikament b’dożi għoljin ta’ mediċini b’tipi differenti ta’ cysteamine (cysteame chlorhydrate jew cystamine jew cysteamine bitartrate) li ħafna minnhom huma ’l fuq mid-doża massima ta’ 1.95 g/m2/kuljum).

F'xi ftit każijiet, dawn il-leżjonijiet fil-ġilda kienu assoċjati ma’ proliferazzjoni vaskulari, striji fil-ġilda u leżjonijiet fl-għadam li ntwerew l-ewwel darba waqt eżamijiet tar-raġġi X. Disturbi marbuti ma’ l-għadam irrapportati kienu genu valgum, uġigħ   
fir-riġlejn u ġogi iperestensivi, osteopinja, fratturi ta’ kompressjoni u skoljosi.

Fil-każijiet fejn sar eżami ħistopatoloġiku tal-ġilda, ir-riżultati kienu jissuġerixxu anġjo- endoteljomatosi.

Pazjent wieħed sussegwentament miet minn iskemija ċerebrali akuta b’vaskulopatija qawwija.

F’xi pazjenti, il-lezjonijiet fil-ġilda fuq il-minkbejn irrigressaw wara tnaqqis fid-doża ta’ CYSTAGON.

Hu maħsub li cysteamine jista' jtellef li ssir il-ħolqa ta’ katina tal-fibri tal-kollaġen (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Doża eċċessiva ta’ cysteamine tista’ tikkawża letarġija progressiva.

F’każ ta’ doża eċċessiva għandu jingħata l-appoġġ meħtieġ lis-sistemi respiratorji u kardjovaskulari. L-ebda antidotu speċifiku m’huwa magħruf. Mhux magħruf jekk cysteamine jistax jitneħħa permezz ta’ dijaliżi tad-demm.

**5. TAGĦRIF FARMAKOLOĠIKU**

**5.1 Tagħrif farmakodinamiku**

Grupp farmakoterapewtiku: Prodott ta' l-apparat alimentari u tal-metaboliżmu, Kodiċi ATC: A16AA04.

Individwi normali u pazjenti eterożigotiċi għal ċistinożi għandhom livelli ta’ cystine fiċ-ċelluli bojod ta’ < 0,2 u ġeneralment anqas minn 1 nmol ta’ hemicystine/mg ta’ proteina, rispettivament.

Individwi b’ċistinożi nefropatika jkollhom żjieda ta' cystine fiċ-ċelluli bojod ta’ aktar minn 2 nmol ta’ hemicystine/mg ta’ proteina.

Cysteamine tirreaġixxi ma' cystine biex tifforma disulfide ta' cysteamine u cysteine, u cysteine. Disulfide mħallta tiġi mbagħad esportata mill-liżożomi permezz ta' sistema ta’ trasport ta’ lysine sħiħa. It-tnaqqis fl-għadd ta’ cystine fil-lewkoċiti hu marbut mal-konċentrazzjoni ta’ cysteamine fil-plażma matul is-sitt sigħat wara l-ghoti ta’ CYSTAGON.

Il-livell ta’ cystine fil-lewkoċiti jilħaq l-aktar livell baxx tiegħu (valur medju (± sd): 1.8 ± 0.8 siegħat) ftit aktar tard minn l-ogħla konċentrazzjoni ta’ cysteamine fil-plażma (valur medju (± sd): 1.4 ± 0.4 siegħat) u jerġa’ jiġi lura fil-livell bażi ta' referenza hekk kif il-konċentrazzjoni ta' cysteamine fil-plażma tonqos fis-6 siegħat wara d-doża.

Fi studju kliniku, il-livelli bażi ta' referenza ta’ cystine fiċ-ċelloli bojod kienu ta’ 3.73 (medda 0.13 sa 19.8) nmol hemiemicystine/mg ta’ proteina u nżammu viċin il-1 nmol hemicystine/mg ta’ proteina permezz ta’ firxa fid-doża ta’ cysteamineminn1.3 sa 1.95 g/m2/jum.

Studju li sar qabel ġew ikkurati 94 tifel u tifla b’ċistinożi nefropatika b’dożi jiżdiedu ta’ cysteamine biex jintlaħqu livelli ta’ cystine fiċ-ċelloli bojod ta’ anqas minn 2 nmol hemicystine/mg ta’ proteina 5 sa 6 siegħat wara t-teħid tad-doża u mqabbel ma' riżultat miksub fuq grupp ta' 17-il tifel u tifla bi storja li ngħataw trattament permezz ta' plaċebo bħala kontroll. Il-kejl prinċipali ta’ l-effikaċja kienu l-krejatinina fis-serum u l-kalkolu tat-tneħħija ta' krejatinina u t-tkabbir (tul). Il-medja tal-għadd ta' cystine fiċ-ċelloli bojod miksuba matul it-trattament kienet ta’ 1.7 + 0.2 nmol hemicystine/mg ta’ proteina. Fost il-pazjenti li ngħataw cysteamine, il-funzjoni glomerulari nżammet tul il-perijodu. Min-naħa l-oħra, pazjenti trattati permezz ta' plaċebo, kellhom żjieda gradwali ta' krejatinina fis-serum. Il-pazjenti li ngħataw trattament żammew iż-żjieda fit-tul meta mqabbla ma’ dawk mhux ikkurati. Madankollu, ir-rata ta' tkabbir ma żdiedetx biżżejjed biex tippermetti li l-pazjenti jilħqu t-tul normali għall-età tagħhom. Il-funzjoni tubulari renali ma kienetx affettwata mit-trattament. Żewġ studji oħra wrew riżultati bħal dawn.

Fl-istudji kollha, ir-rispons mill-pazjenti kien aħjar meta t-trattament inbeda f’età bikrija b’funzjoni renali tajba.

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Wara doża orali waħda ta’ cysteamine bitartrate ekwivalenti għal 1,05 g ta’ bażi ħieles ta' cysteamine fuq voluntiera b'saħħithom, il-valuri medji (±sd) għall-ħin biex tjintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni u l-ogħla konċentrazzjoni tal-plażma huwa ta’ 1.4 (± 0.5) siegħat u 4.0 (± 1.0) µg/ml, rispettivament. F’pazjenti fi stat fiss, dawn il-valuri huma ta' 1.4 (± 0.4) siegħat u 2.6 (± 0.9) µg/ml, rispettivament, wara doża li tvarja minn 225 sa 550 mg.

Cysteamine bitartrate (CYSTAGON) hu bioekwivalenti għal cysteamine hydrochloride u phosphocysteamine.

L-irbit ta’ cysteamine mal-proteini tad-demm *in vitro*, prinċipalment ma’ albumin, huwa indipendenti mill-konċentrazzjoni tal- mediċina fil-plażma fuq il-firxa terapewtika, b’valur medju (± sd) ta’ 54.1 % (± 1.5). L-ammont li jintrabat mal-proteini tad-demm f’pazjenti fi stat fiss hu simili: 53.1 % (± 3.6) u 51.1 % (± 4.5) f’1.5 u 6 siegħat wara d-doża, rispettivament.

Fi studju farmakokinetiku mwettaq fuq 24 voluntiera b’saħħithom għal 24 siegħa, l-istima medja (± sd) għall-*half*-*life* terminali ta’ l-eliminazzjoni kienet ta’ 4.8 (± 1.8) siegħat.

F’erba’ pazjenti nstab li l-eleminazzjoni ta’ cysteamine mhux mibdula fl-awrina tvarja bejn 0.3% u 1.7% tad-doża totali; il-parti l-kbira ta' cysteamine hi mneħħija bħala sulphate.

Informazzjoni limitata ħafna turi li l-parametri farmakokinetiċi ta' cysteamine m’għandhomx jinbidlu b’mod sinifikanti f’pazjenti b’insuffiċjenza renali minn ħafifa sa moderata. M’hemm l-ebda informazzjoni dwar pazjenti b’insuffiċjenza renali gravi.

**5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina**

Saru studji dwar il-ġenotossiċità: għalkemm fi studji ppubblikati dwar l-użu ta’ cysteamine, kien irrapportat zjieda ta’ aberazzjoni tal-kromożoma f’razza ta' ċelloli ewkarjotiċi mkabbra, studji speċifiċi b’ cysteamine bitartrate ma wrew l-ebda effetti mutaġeniċi fit-test ta’ Ames u l-ebda effett klastoġeniku fit-test fuq il-mikronukleu tal-ġurdien.

Studji fuq ir-riproduzzjoni wrew effetti tossiċi fuq l-embriju u l-fetu (assorbiment mill-ġdid u telf ta’ wara l-impjantazzjoni) fil-firien f’livell ta’ doża ta’ 100 mg/kg/jum u fi fniek li rċevew 50 mg/kg/jum ta’ cysteamine. Effetti teratoġeniċi ġew irrapportati fil-firien meta cysteamine ġie mogħti fuq il-perijodu ta’ organoġeneżi b’doża ta’ 100 mg/kg/jum.

Dan hu ekwivalenti għal 0.6 g/m2/jum fil-far, li hu anqas min-nofs tad-doża ta’ manteniment kliniku rakkomandata ta' cysteamine, i.e. 1.30 g/ m2/jum. Kien osservat tnaqqis fil-fertilità tal-firien b’375 mg/kg/jum, doża li biha iddewwem iż-żjieda tal-piż tal-ġisem. B’din id-doża, kien hemm tnaqqis ukoll fiż-żjieda fil-piż u fin-numru ta’ frieħ li baqgħu ħajjin waqt it-treddigh. Dożi għolja ta’ cysteamine inaqqsu l-kapċità ta’ ommijiet li jreddgħu lill-frieħ tagħhom. Dożi singoli tal-mediċini jwaqqfu it-tnixxija ta' prolactin fl-annimali. L-għotja ta’ cysteamine fil-firien li għadhom kif jitwieldu kkaġunalhom il-katarretti.

Dożi qawwija ta’ cysteamine, kemm jekk mogħtija fil-ħalq u kemm jekk mogħtija b’injezzjoni, ipproduċew ulċeri duwodenali fil-firien u fil-ġrieden iżda mhux fix-xadini. Għotja sperimentali tal-prodott medicinali wasslet għal nuqqas ta' somatostatina f’diversi speċi ta’ annimali. Il-konsegwenza ta’ dan għall-użu kliniku ta’ dan il-mediċinali mhiex magħrufa.

Ma saru l-ebda studji karċinoġeniċi b’CYSTAGON.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ sustanzi mhux attivi**

Il-kapsula tikkonsisti minn:

microcrystalline cellulose,   
pregelatinized starch,   
magnesium stearate/sodium lauryl sulfate,  
colloidal silicon dioxide,   
croscarmellose sodium,

Il-qoxra tal-kapsula tikkonsisti minn:

gelatin,   
titanium dioxide,   
Il-linka sewda fuq kapsuli iebsa fiha E172.

* 1. **Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f’dan il-każ.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħżinx f’temperatura `l fuq minn 25°C.

Żomm il-kontenitur magħluq sewwa sabiex tilqa’ mid-dawl u l-umdità.

**6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Fliexken HDPE ta’ 100 u 500 kapsuli iebsin. Dessikant tal-karbonju iswed attivat u granijiet tas-silika gel huma inklużi fil-flixkun.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema**

Mhux applikabbli

**7.** **ID-DETENTUR TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Franza

**8. NUMRU(I) TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/97/039/003 (100 kapsula iebsa kull flixkun), EU/1/97/039/004 (500 kapsula iebsa kull flixkun).

**9. DATA TA’ L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA’ L-AWTORIZZAZZJONI**

Data ta’ l-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta’ Ġunju 1997

Data ta’ l-aħħar tiġdid: 23 ta’ Ġunju 2007

**10. DATA TA’ META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta’ l-Aġenzija Ewropeja dwar il-mediċini (EMEA) <http://www.ema.europa.eu>/

**ANNESS II**

**A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

1. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
2. **KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**
3. **KOndizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir-rigward tal-użu siGur u effettiv tal-prodott mediċinali**

**A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġtal-lott.

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Franza

jew

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30, rue des Peupliers

F-92000 Nanterre

Franza

Fuq il-fuljett ta’ tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott konċernat

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi   
tal-Prodott fil-Qosor, sezzjoni 4.2)

1. **KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

* **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta’ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

1. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

* **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

Mhux applikabbli.

**ANNESS III**

**TIKKETTA U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

**A. TIKKETTA**

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**  **KARTUNA TA’ BARRA TA’ CYSTAGON 50 mg x 100 kapsula iebsa**  **KARTUNA TA' BARRA TA' CYSTAGON 50 mg x 500 kapsula iebsa** |

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI** |

CYSTAGON 50 mg kapsuli iebsin

Cysteamine

|  |
| --- |
| **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA** |

Kull kapsula iebsa fiha 50 mg ta’ cysteamine (bħala mercaptamine bitartrate)

|  |
| --- |
| **3. LISTA TA’ SUSTANZI MHUX ATTIVI** |

|  |
| --- |
| **4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT** |

100 kapsula iebsa (b’junit desskikanti fil-flixkun)

500 kapsula iebsa (b’junit dessikanti fil-flixkun)

|  |
| --- |
| **5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA** |

Użu għal ħalq

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

|  |
| --- |
| **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAĦAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL** |

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

|  |
| --- |
| **7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA** |

|  |
| --- |
| **8. DATA TA’ META JISKADI** |

JIS {xahar/sena}

|  |
| --- |
| **9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN** |

Taħżinx f’temperatura 'l fuq minn 25°C.

Żomm il-kontenitur magħluq sewwa sabiex tilqa’ mid-dawl u mill-umdità.

|  |
| --- |
| **10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.** |

|  |
| --- |
| **11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Franza

|  |
| --- |
| **12. NUMRU(I) TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

EU/1/97/039/001– 100 kapsula iebsa

EU/1/97/039/002 - 500 kapsula iebsa

|  |
| --- |
| **13. NUMRU TAL-LOTT TAL- MANIFATTUR** |

Lott [numru]

|  |
| --- |
| **14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA** |

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

|  |
| --- |
| **15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU** |

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Cystagon 50 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**  **KARTUNA TA’ BARRA TA’ CYSTAGON 150 mg x 100 kapsula iebsa**  **KARTUNA TA’ BARRA TA’ CYSTAGON 150 mg x 500 kapsula iebsa** |

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI** |

CYSTAGON 150 mg kapsuli iebsin

Cysteamine

|  |
| --- |
| **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA** |

Kull kapsula iebsa ta’ CYSTAGON 150 mg ta’ cysteamine (bħala mercaptamine bitartrate)

|  |
| --- |
| **3. LISTA TA’ SUSTANZI MHUX ATTIVI** |

|  |
| --- |
| **4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT** |

100 kapsula iebsa (b’junit desikkanti fil-flixkun)

500 kapsula iebsa (b’junit dessikanti fil-flixkun)

|  |
| --- |
| **5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA** |

Użu għal ħalq

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

|  |
| --- |
| **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAĦAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL** |

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

|  |
| --- |
| **7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA** |

|  |
| --- |
| **8. DATA TA’ META JISKADI** |

JIS {xahar/sena}

|  |
| --- |
| **9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN** |

Taħżinx f’temperatura 'l fuq minn 25°C.

Żomm il-kontenitur magħluq sewwa sabiex tilqa’ mid-dawl u mill-umdità.

|  |
| --- |
| **10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.** |

|  |
| --- |
| **11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Franza

|  |
| --- |
| **12. NUMRU(I) TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

EU/1/97/039/003– 100 kapsula iebsa

EU/1/97 039/004 - 500 kapsula iebsa

|  |
| --- |
| **13. NUMRU TAL-LOTT TAL- MANIFATTUR** |

Lott [numru]

|  |
| --- |
| **14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA** |

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

|  |
| --- |
| **15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU** |

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Cystagon 150 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**  **TIKKETTA TAL-FLIXKUN TA’ CYSTAGON 50 mg x 100 kapsula iebsa**  **TIKKETTA TAL-FLIXKUN TA’ CYSTAGON 50 mg x 500 kapsula iebsa** |

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI** |

CYSTAGON 50 mg kapsuli iebsa

Cysteamine

|  |
| --- |
| **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA** |

Kull kapsula iebsa fiha 50 mg ta’ cysteamine (bħala mercaptime bitartrate)

|  |
| --- |
| **3. LISTA TA’ SUSTANZI MHUX ATTIVI** |

|  |
| --- |
| **4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT** |

100 kapsula iebsa (b’junit desikkanti fil-flixkun)

500 kapsula iebsa (b’junit dessikanti fil-flixkun)

|  |
| --- |
| **5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA** |

Użu għal ħalq

|  |
| --- |
| **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAĦAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL** |

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

|  |
| --- |
| **7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA** |

|  |
| --- |
| **8. DATA TA’ META JISKADI** |

JIS {xahar/sena}

|  |
| --- |
| **9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN** |

Taħżinx f’temperatura 'l fuq minn 25°C.

Żomm il-kontenitur magħluq sewwa sabiex tilqa’ mid-dawl u mill-umdità.

|  |
| --- |
| **10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.** |

|  |
| --- |
| **11. ISEM U INDIRIZZ TA TAD-DETENTUR TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Franza

|  |
| --- |
| **12. NUMRU(I) TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

EU/1/97/039/001– 100 kapsula iebsa

EU/1/97/039/002 - 500 kapsula iebsa

|  |
| --- |
| **13. NUMRU TAL-LOTT TAL- MANIFATTUR** |

Lott [numru]

|  |
| --- |
| **14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA** |

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

|  |
| --- |
| **15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU** |

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**  **TIKKETTA TAL-FLIXKUN TA’ CYSTAGON 150 mg x 100 kapsula iebsa**  **TIKKETTA TAL-FLIXKUN TA’ CYSTAGON 150 mg x 500 kapsula iebsa** |

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI** |

CYSTAGON 150 mg kapsuli iebsin

Cysteamine

|  |
| --- |
| **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA** |

Kull kapsula iebsa fiha 150 mg ta’ cysteamine (bħala mercaptamine bitartrate)

|  |
| --- |
| **3. LISTA TA’ SUSTANZI MHUX ATTIVI** |

|  |
| --- |
| **4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT** |

100 kapsula iebsa (b’unità desikkanti fil-flixkun)

500 kapsula iebsa (b’junit dessikanti fil-flixkun)

|  |
| --- |
| **5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA** |

Użu għal ħalq

|  |
| --- |
| **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAĦAQX U MA JARAWHX IT-TFAL** |

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

|  |
| --- |
| **7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA** |

|  |
| --- |
| **8. DATA TA’ META JISKADI** |

JIS {xahar/sena}

|  |
| --- |
| **9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN** |

Taħżinx f’temperatura 'l fuq minn 25°C.

Żomm il-kontenitur magħluq sewwa sabiex tilqa’ mid-dawl u mill-umdità.

|  |
| --- |
| **10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.** |

|  |
| --- |
| **11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Franza

|  |
| --- |
| **12. NUMRU(I) TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

EU/1/97/039/003 – 100 kapsula iebsa

EU/1/97 039/004 – 500 kapsula iebsa

|  |
| --- |
| **13. NUMRU TAL-LOTT TAL- MANIFATTUR** |

Lott [numru]

|  |
| --- |
| **14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA** |

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

|  |
| --- |
| **15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU** |

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:

SN:

NN:

**B. FULJETT TA’ TAGĦRIF**

**FULJETT TA’ TAGĦRIF: INFORMAZZJONI GĦAL MIN QED JAGĦMEL UŻU MINNHA**

**CYSTAGON 50 mg Kapsuli Iebsin**

**CYSTAGON 150 mg Kapsuli Iebsin**

Cysteamine bitartrate (mercaptamine bitartrate)

|  |
| --- |
| **Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina**   1. Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa taqrah. 2. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. 3. Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek għall-użu personali tiegħek. Tgħaddihiex lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollom l-istess sintomi bħal tiegħek. 4. Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m’humiex imsemmijin f’dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek |

**F’dan il-fuljett:**

1. X’inhu CYSTAGON u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tieħu CYSTAGON
3. Kif tuża CYSTAGON
4. X’effetti oħra jista’ jkollu
5. Kif taħżen CYSTAGON
6. Aktar tagħrif

**1. X’INHU CYSTAGON U GĦALXIEX JINTUŻA**

Ic-cistanosi hija marda marbuta mal-metaboliżmu li tissejjaħ ‘ċistanosi nefropatika’ ikkaratterizzata b’akkumulazzjoni anormali ta’ l-aċidu amminiku cystine f’diversi organi tal-ġisem   
bħall-kliewi, l-għajnejn, il-muskoli, il-frixa u l-moħħ. It-tiġmigħ jikkaġuna ħsara fil-kliewi u   
l-eliminazzjoni ta’ ammonti eċċessivi ta’ glukows, proteini u elettroliti. Organi differenti huma affettwati f’etajiet differenti.

CYSTAGON jiġi preskritt biex jiġġestixxi dan id-disturb ereditarju rari. CYSTAGON hi mediċina li tirreaġixxi ma’ cystine biex tnaqqas il-livelli tagħha fiċ-ċelloli.

1. **QABEL MA TUŻA CYSTAGON**

**Tużax CYSTAGON :**

* jekk int jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom allerġija (sensittività eċċessiva) cysteamine bitartrate jew penicillamine jew xi wieħed mis-sustanzi ta’ Cystagon.
* Jekk inti tqila dan hu partikolarment importanti waqt l-ewwel tlett xhur
* jekk qed tredda’.

**Oqgħod attent ħafna b’CYSTAGON :**

* Meta l-kundizzjoni tiegħek jew tal-wild tiegħek tkun ġiet ikkonfermata b’kejl ta’ leucocyte cystine, it-terapija b’Cystagon għandha tinbeda minnufih.

- Xi ftit każijiet ta' leżjonijiet fuq il-ġilda fil-minkbejn, bħal gundalli iebsin żgħar, ġew irraportati fit-tfal li ġew ittrattati b'dożi għoljin ta' suriet ta’ tipidifferenti ta’ cysteamine. Dawn il-leżjonijiet kienu marbutin ma striji tal-ġilda u leżjonijiet tal-għadam bħal ksur u deformitajiet, u ma' laxkezza tal-ġogi. It-tabib tiegħek jew it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jistgħu jirranġaw sabiex isiru eżamijiet fiżiċi regolari u għar-raġġi-X tal-ġilda u tal-għadam biex jikkontrollaw l-effetti tal-prodott mediċinali. Huwa rrakkomandat li jsiru eżamijiet minnek stess tal-ġilda tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek. Jekk jibdew jidhru xi anormalitajiet fuq il-ġilda jew fl-għadam, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib minnufih.

- It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun jeħtieġ li jikkontrolla l-għadd ta’ ċelloli tad-demm fuq bażi regolari.

* CYSTAGON ma ntweriex li jimpedixxi l-kristalli tas-cystine milli jakkumulaw fl-għajnejn. Għalhekk, fejn soluzzjoni oftalmika ta’ cysteamine hija użata għal dak l-iskop, l-użu tagħha għandu jitkompla.

- B’kuntrast ma' phosphocysteamine, sustanza attiva oħra viċin cysteamine bitartrate, CYSTAGON ma fihx fosfat. Jista’ jkun li diġà qed tingħata phosphate żejjed u d-doża jista’ jkollha bżonn tinbidel meta CYSTAGON jingħata minflok phosphocysteamine.

* Sabiex tevita kull riskju ta’ aspirazzjoni fil-pulmun, il-kapsuli m’għandhomx jingħataw lil tfal li għandhom inqas minn madwar 6 snin.

**Meta tieħu mediċini oħra**

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

**Meta tieħu CYSTAGON ma’ l-ikel u max-xorb.**

Għal tfal li għandhom inqas minn madwar 6 snin, il-kapsuli iebsin jistgħu jinfetħu u l-kontenut tagħhom jitraxxax fuq l-ikel f’temperatura xierqa (eż. ħalib, patata u prodotti oħrajn magħmulin mill-lamtu) jew imħallta fil-formula. Iżżidux ma’ xorb aċiduż, bħal meraq tal-larinġ. Ikkonsulta mat-tabib tiegħek għal struzzjonijiet sħaħ.

**Tqala**

M’għandekx tuża CYSTAGON jekk inti tqila. Jekk jogħġbok ikkonsulta mat-tabib tiegħek jekk qed tippjana li toħroġ tqila.

# Jekk qed tredda

CYSTAGON m’għandux jintuża waqt li qed tredda’.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni:**

CYSTAGON jista’ jikkawża n-ngħas. Meta tinbeda t-terapija int jew it-tifel jew it-tifla tiegħek m’għandkomx twettqu attivitajiet li jistgħu jkunu perikolużi sakemm l-effetti tal-mediċina jkunu magħrufa sew.

**3. KIF JITTIEĦED CYSTAGON**

Dejjem għandek tieħu CYSTAGON skond il-parir tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek   
mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża ta' CYSTAGON li ġiet preskritta lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek ser tiddependi fuq l-età u l-piż tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek.

Għal tfal li għandhom sa 12-il sena ta' età, id-doża ser tkun bażata fuq id-daqs tal-ġisem (erja superfiċjali), id-doża li ġeneralment tingħata hi ta' 1.30 g/m2 ta' erja korporali superfiċjali kuljum.

Għal pazjenti li għandhom aktar minn 12-il sena, id-doża li ġeneralment tingħata hi ta' 2g/kuljum.

Fi kwalunkwe każ id-doża m'għandhiex taqbeż 1.95 g/m2/kuljum.

CYSTAGON għandu jittieħed jew jingħata biss mill-ħalq u eżatt kif it-tabib tiegħek jew tat-tifel jew tifla tiegħek jispjegalek. Biex CYSTAGON jaħdem sew, int għandek tagħmel dan li ġej:

* Segwi bl-eżatt l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek. Iżżidx jew tnaqqas l-ammont ta' mediċina mingħajr l-approvazzjoni tat-tabib tiegħek.
* Kapsuli iebsin m’għandhomx jingħataw lil tfal sa inqas madwar 6 snin, għaliex jistgħu jbatu biex jibilgħuhom u jistgħu jifgaw. Għal tfal taħt is-sitt snin, il-kapsula iebsa tista’ tinfetaħ u l-kontenut tagħha jitraxxax fuq l-ikel (eż. ħalib, patata u prodotti oħrajn magħmulin mill-lamtu) jew mħallat fil-formula. Iżżidux ma’ xorb aċiduż, bħal meraq tal-larinġ. Ikkonsulta lit-tabib tiegħek għal struzzjonijiet kompluti.
* It-trattament mediku tiegħek jew tat-tifel jew tifla tiegħek jista’ jinkludi, minbarra CYSTAGON, suppliment jew aktar biex iżidu l-elektroliti importanti mitlufa mill-kliewi. Hu importanti li tieħu jew tagħti dawn is-supplimenti eżatt kif spjegat. Jekk taqbeż diversi dożi tas-supplimenti jew tħossok bla saħħa jew għajjien, kellem lit-tabib tiegħek għal struzzjonijiet.
* Eżamijiet regolari tad-demm biex tkejjel l-ammont ta’ cystine fiċ-ċelloli bojod tad-demm huma meħtieġa biex tiġi stabbilita d-doża korretta ta’ CYSTAGON. It-tabib tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek se jirranġalek biex tagħmel l-eżamijiet tad-demm. Eżamijiet regolari tad-demm u ta’ l-awrina biex ikejjlu l-livelli ta’ l-elektroliti importanti tal-ġisem huma meħtieġa wkoll biex jgħinu lit-tabib tiegħek, jew it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jibdel id-dożi ta’ dawn is-supplimenti kif meħtieġ.

CYSTAGON għandu jittieħed 4 darbiet kuljum, kull 6 siegħat, preferibbilment wara jew ma’ l-ikel. Hu importanti li possibbilment tieħu d-doża kemm jista' jkun viċin kull 6 siegħat.

it-trattament b’CYSTAGON għandu jkompli indefinitivament, skond kif jgħidlek it-tabib tiegħek.

**Jekk tuża CYSTAGON aktar milli suppost għandek :**

Għandek tagħmel kuntatt mat-tabib tiegħek jew tat-tarbija tiegħek jew mad-dipartiment ta’ l-emerġenza ta’ l-isptar immedjatament jekk tkun ħadt doża akbar minn dik li ngħatat lilek fuq ir-riċetta, jekk tħossok għajjien.

**Jekk tinsa tieħu CYSTAGON:**

Jekk tinsa tieħu doża ta’ mediċina, din għandha tittieħed kemm jista’ jkun malajr. Madankollu, jekk fadal anqas minn sagħtejn għad-doża li jmiss, aqbez id-doża li tkun tlift u erġa’ lura għall-iskeda regolari tad-doża. Tieħux doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tieħu.

**4. EFFETTI KOLLATERALI LI JISTA’ JKOLLU**

Bħal kull mediċina oħra, CYSTAGON jista’ jkollu effetti oħra, għalkemm ma jidhrux fuq kulħadd

CYSTAGON jista’ jwassal biex ċertu persuni jħossuhom għajjenin jew anqas żvelti milli huma s-soltu. Kun ċert li taf kif int jew it-tifel jew it-tifla tiegħek tirreaġġixxu għal din il-mediċina qabel tagħmel xi ħaġa li tista’ tkun perikoluża jekk ma tkunx pront.

L-effetti kollaterali li ġejjin ġew irrapportati kif ġej: komuni ħafna (li jseħħu f’ta’ l-anqas wieħed minn kull 10 pazjenti), komuni (li jseħħu f’ta’ l-anqas wieħed minn kull 100 pazjent), mhux komuni (li jseħħu f’ta’ l-anqas wieħed minn kull 1,000 pazjent), rari (li jseħħu f’ta’ l-anqas wieħed minn kull 10,000 pazjent), rari ħafna (li jseħħu f’ta’ l-anqas wieħed minn kull 100,000 pazjent).

- Komuni ħafna: rimettar, dardir, dijarrea, nuqqas ta’ aptit, deni u tħossok trid torqod.

- Komuni: uġigħ jew skumdità addominali, riħa ħażina tan-nifs u tal-ġisem, raxx fil-ġilda, gastroenterite, għejja, uġigħ ta’ ras, enċefalopatija (kundizzjoni tal-moħħ) u abnormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-kliewi.

- Mhux komuni: striji tal-ġilda, leżjonijiet fuq il-ġilda (ġundalli kemmxejn iebsin fuq il-minkbejn), laxkezza tal-ġogi, uġigħ fir-riġlejn, ksur ta' l-għadam, skoljosi (is-sinsla tad-dahar ma tibqax dritta), deformità u fraġilità ta' l-għadam, bdil fil-kulur tax-xagħar, reazzjoni allerġika severa, ħedla, attakki tal-qamar, nervożità, alluċinazzjoni, tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli bojod tad-demm, ulċeri gastrointestinali li jistgħu jġibu emorraġija fl-imsaren, u effett fuq il-kliewi li jimmanifesta ruħu b’nefħa ta' l-estremitajiet u b'żieda fil-piż**.**

Minħabba li wħud minn dawn l-effetti oħra huma serji, staqsi lit-tabib tiegħek jew tat-tifel jew tifla tiegħek biex jispjegalek kif tista’tinduna bihom kmieni kemm jista’ jkun.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. KIF TAĦŻEN CYSTAGON**

Żomm fejn ma’ jintlaħaqx u ma’ jidhirx mit-tfal.

M’għandekx tuża wara d-data li jiskadi kif tidher fuq il-pakkett. Id-data ta’ skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar

Taħżinx f’temperatura ‘l fuq minn 25°C u żomm il-kontenitur magħluq sewwa sabiex tilqa’ mid-dawl u mill-umdità

**6. GĦAL AKTAR TAGĦRIF**

**X’fih CYSTAGON**

* Is-sustanza attiva hi cysteamine bitartrate (mercaptamine bitartrate). Kull kapsula iebsa ta’ CYSTAGON 50 mg fiha 50 mg cysteamine (bħala mercaptamine bitartrate). Kull kapsula iebsa ta’ CYSTAGON 150 mg fiha 150 mg cysteamine (bħala mercaptamine bitartrate).
* Is-sustanzi l-oħra huma microcrystalline cellulose, starch, pregelatinized, magnesium stearate/sodium lauryl sulphate, colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium.  
  qoxra tal-kapsula: gelatin, titanium dioxide, linka sewda fuq il-kapsuli iebsin (E172).

**Id-dehra tal-prodott u d-daqs tal-pakkett:**

Kapsuli iebsin

- Cystagon 50 mg: kapsuli iebsin bojod, opaki b’CYSTA 50 fuq il-korp u MYLAN fuq ir-ras.

Fliexken ta’ 100 jew 500 kapsuli iebsin. Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu   
fis-suq.

- Cystagon 150 mg: kapsuli iebsin bojod, opaki b’CYSTAGON 150 fuq il-korp u MYLAN fuq ir-ras.

Fliexken ta’ 100 jew 500 kapsuli iebsin. Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu   
fis-suq.

**detentur ta’ l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Franza

**Manifattur**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Franza

jew

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30, rue des Peupliers

F-92000 Nanterre

Franza

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tas-Sid ta’ l-Awtorizzazzjoni għall-Kummerċ.

|  |  |
| --- | --- |
| **Belgique/België/Belgien**  Recordati  Tél/Tel: +32 2 46101 36 | **Lietuva**  Recordati AB.  Tel: + 46 8 545 80 230  Švedija |
| **България**  Recordati Rare Diseases  Teл.: +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 | **România**  Recordati Rare Diseases  Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  Franţa |
| **Ireland**  Recordati Rare Diseases  Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  France | **Slovenija**  Recordati Rare Diseases  Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  Francija |
| Ísland  Recordati AB.  Simi:+46 8 545 80 230  Svíþjóð | **Slovenská republika**  Recordati Rare Diseases  Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  Francúzsko |
| **Italia**  Recordati Rare Diseases Italy Srl  Tel: +39 02 487 87 173 | Suomi/Finland  Recordati AB.  Puh/Tel : +46 8 545 80 230  Sverige |
| **Κύπρος**  Recordati Rare Diseases  Τηλ : +33 1 47 73 64 58  Γαλλία | **Sverige**  Recordati AB.  Tel : +46 8 545 80 230 |
| **Latvija**  Recordati AB.  Tel: + 46 8 545 80 230  Zviedrija | **United Kingdom**  Recordati Rare Diseases UK Ltd.  Tel: +44 (0)1491 414333 |

#### Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar fis-

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: [http://www.ema.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)