### ANEXA I

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CYSTAGON capsule 50 mg

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsulă

Capsule albe, opace, având inscripţia CYSTA 50 pe corp şi MYLAN pe capac.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

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

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Tratamentul cu CYSTAGON trebuie iniţiat sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul cistinozei.

Obiectivul terapiei este de a menţine 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 şi trebuie controlate frecvent la începutul terapiei (de exemplu, lunar) şi la fiecare 3-4 luni, după stabilizarea dozei.

• *Pentru copii cu vârste până la 12 ani*, dozajul de CYSTAGON trebuie stabilit în funcţie de suprafaţa corporală (g/m2 şi zi). Doza recomandată de cisteamină sub formă de bază liberă este de 1,30 g /m2 şi zi, divizată în patru prize zilnice.

• *Pentru pacienţi cu vârste peste 12 ani şi greutate corporală peste 50 kg*, doza recomandată de CYSTAGON este de 2 g pe zi, divizată în patru prize zilnice.

Dozele iniţiale trebuie să reprezinte între 1/4 şi 1/6 din doza de întreţinere prevăzută şi trebuie crescute progresiv, într-un interval de 4 - 6 săptămâni, pentru a evita apariţia intoleranţei. Doza trebuie crescută dacă există un grad adecvat de toleranţă şi dacă nivelul de cistină leucocitară rămâne > 1 nmol de hemicisteină/mg de proteină. Doza maximă de CYSTAGON utilizată în studiile clinice a fost de 1,95 g/m2 şi zi.

Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m2 şi zi (vezi pct. 4.4).

Toleranţa digestivă a cisteaminei este îmbunătăţită 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 aspiraţiei, capsulele trebuie deschise şi conţinutul acestora trebuie presărat pe alimente. Experienţa acumulată sugerează că alimente precum laptele, cartofii şi 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 şi poate să precipite.

*Pacienţi dializaţi sau în stări post-transplant:*

Ocazional s-a observat că unele forme de cisteamină sunt mai puţin tolerate (de exemplu provoacă mai multe reacţii adverse) la pacienţii dializaţi. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea strictă a nivelurilor de cistină leucocitară.

*Pacienţi cu insuficienţă hepatică:*

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

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

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

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

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

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

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

S-au raportat cazuri de pseudo-sindrom Ehlers-Danlos şi leziuni vasculare la nivelul cotului, la copiii trataţi cu doze mari ale diferitor medicamente pe bază de cisteamină (cisteamină clorhidrat sau cistamină sau cisteamină bitartrat); în general aceste doze au depăşit doza maximă de 1,95 g/m2 şi zi. Aceste leziuni cutanate au fost asociate cu proliferare vasculară, striuri cutanate şi leziuni osoase

În consecinţă, se recomandă observarea periodică a pielii şi, dacă se consideră necesar, efectuarea examinărilor radiografice la nivelul osului. Auto-examinarea pielii de către pacienţi sau de către părinţii 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 şi zi (vezi pct. 4.2. şi 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 soluţie oftalmică de cisteamină în acest scop, utilizarea acesteia trebuie continuată.

Spre deosebire de fosfocisteamină, CYSTAGON nu conţine fosfat. Majoritatea pacienţilor primesc deja suplimente de fosfaţi, şi 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 aspiraţie (vezi pct. 4.2).

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile.

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

**4.6 Sarcina şi alăptarea**

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

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

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

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

* 1. **Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de folosi utilaje**

CYSTAGON are influenţă minoră sau moderată asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

CYSTAGON poate provoca somnolenţă. La începutul terapiei, pacienţii trebuie să evite activităţile potenţial periculoase până când efectele medicamentului asupra fiecărui individ devin cunoscute.

**4.8 Reacţii adverse**

Aproximativ 35% dintre pacienţi pot prezenta reacţii adverse, în principal la nivelul aparatului digestiv şi al sistemului nervos central. Dacă aceste efecte apar la începutul terapiei cu cisteamină, întreruperea temporară a tratamentului urmată de reintroducerea progresivă pot fi eficace în ameliorarea toleranţei la medicament.

Reacţiile adverse raportate sunt prezentate mai jos în funcţie de clasificarea pe aparate, sisteme şi organe, şi de frecvenţă. Frecvenţele sunt definite astfel: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥1/100 până la <1/10) şi mai puţin frecvente (≥1/1000 până la <1/100).

În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

|  |  |
| --- | --- |
| Investigaţii diagnostice | Frecvente: Valori anormale ale testelor care reflectă funcţionalitatea hepatică |
| Tulburări hematologice şi limfatice | *Mai puţin frecvente*: Leucopenie |
| Tulburări ale sistemului nervos | *Frecvente*: Cefalee, encefalopatie  *Mai puţin frecvente*: Somnolenţă, convulsii |
| Tulburări gastro-intestinale | *Foarte frecvente*: Vărsături, greaţă, diaree  *Frecvente*: Durere abdominală, halitoză, dispepsie, gastroenterită  *Mai puţin frecvente*: Ulcer gastrointestinal |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare | *Mai puţin frecvente*: Sindrom nefrotic |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | *Frecvente*: Modificarea mirosului pielii, erupţii cutanate  *Mai puţin frecvente*: Modificări ale culorii părului, striuri cutanate, fragilitate cutanată (pseudotumori moluscoide la nivelul cotului) |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | *Mai puţin frecvente*: Hiperextensie articulară, durere la nivelul membrului inferior, genu valgum, osteopenie, fractură prin compresie, scolioză. |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | *Foarte frecvente*: Anorexie |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | *Foarte frecvente*: Letargie, pirexie  *Frecvente*: Astenie |
| Tulburări ale sistemului imunitar | *Mai puţin frecvente*: Reacţie anafilactică |
| Tulburări psihice | *Mai puţin frecvente*: Nervozitate, halucinaţii |

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 evidenţiat glomerulonefrită membranoasă de alotransplant renal şi nefrită interstiţială de hipersensibilitate.

S-au raportat cazuri de pseudo-sindrom Ehlers-Danlos şi 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 depăşit doza maximă de 1,95 g/m2 şi zi.

În câteva cazuri, aceste leziuni cutanate au fost asociate cu proliferare vasculară, striuri cutanate şi leziuni osoase evidenţiate iniţial cu ocazia unei examinări radiologice. Tulburările osoase raportate au fost genu valgum, dureri ale membrului inferior, hiperextensie articulară, osteopenie, fracturi prin compresie şi 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 pacienţi, leziunile cutanate de la nivelul cotului au regresat după reducerea dozei de CYSTAGON.

S-a presupus că mecanismul de acţiune al cisteaminei constă în interferenţa 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

Supradozajul cisteaminei poate produce letargie progresivă.

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

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

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

Persoanele sănătoase şi subiecţii heterozigoţi pentru cistinoză prezintă de obicei niveluri de cistină leucocitară < 0,2 şi, respectiv, sub 1 nmol de hemicisteină/mg de proteină. Persoanele cu cistinoză nefropatică prezintă creşteri ale nivelurilor de cistină leucocitară de peste 2 nmol de hemicisteină/mg de proteină.

Cisteamina reacţionează cu cistina, formând disulfura mixtă de cisteamină şi cistină, şi 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 concentraţia plasmatică a cisteaminei în cursul primelor şase ore după administrarea de CYSTAGON.

Cistina leucocitară atinge nivelul minim (valoarea medie (± ds): 1,8 ± 0,8 ore), ceva mai târziu în raport cu concentraţia plasmatică maximă a cisteaminei (valoarea medie (± ds): 1,4 ± 0,4 ore) şi revine la nivelul bazal când concentraţia 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 şi 19,8) nmol hemicisteină/mg de proteină şi s-au menţinut la valori apropiate de 1 nmol hemicisteină/mg de proteină, pentru doze de cisteamină cuprinse în intervalul 1,3 şi 1,95 g/m2/zi.

Într-un studiu precedent, 94 de copii cu nefropatie cistinozică au fost trataţi cu cisteamină în doze crescânde, astfel încât să se obţină niveluri de cistină leucocitară inferioare valorii de 2 nmol de hemicisteină/mg de proteină, la 5-6 ore de la administrarea dozei. Evoluţia acestor copii a fost comparată cu aceea a unui grup de control istoric, format din 17 copii trataţi cu placebo. Principalele criterii de evaluare a eficacităţii au fost creatinina serică, clearance-ul calculat al creatininei şi creşterea în înălţime. Nivelul mediu de cistină leucocitară obţinut în timpul tratamentului a fost de 1,7 + 0,2 nmol de hemicisteină/mg de proteină. Funcţia glomerulară s-a menţinut nemodificată în timp la pacienţii trataţi cu cisteamină. Pacienţii trataţi cu placebo au prezentat, în schimb, o creştere progresivă a creatininei serice. În comparaţie cu copiii netrataţi, creşterea în înălţime a continuat la copiii cărora li s-a administrat tratamentul, dar viteza de creştere nu a fost suficient de rapidă pentru ca aceşti copii să atingă valorile normale de creştere corespunzătoare vârstei lor. Funcţia tubulară renală nu a fost afectată prin tratament. Alte două studii au prezentat rezultate similare.

În toate studiile, răspunsul pacienţilor a fost superior când tratamentul a început la vârste mai mici, în condiţiile unei bune funcţionalităţi renale.

* 1. **Proprietăţi farmacocinetice**

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

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

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

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

S-a demonstrat că eliminarea cisteaminei nemodificate în urină variază între 0,3% şi 1,7% din doza zilnică totală la 4 pacienţi; 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 pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Nu există informaţii disponibile privind pacienţii cu insuficienţă renală gravă.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

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

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

Această doză este echivalentă cu doza de 0,6 g/m2 şi zi la şobolan, adică mai puţin de jumătate din doza clinică de întreţinere recomandată pentru cisteamină, de 1,30 g/ m2 şi zi. S-a observat reducerea fertilităţii la şobolani, la doza de 375 mg/kg şi zi, doză la care creşterea ponderală a fost întârziată. La această doză, creşterea ponderală şi supravieţuirea puilor în perioada alăptării au fost de asemenea reduse. Dozele mari de cisteamină reduc capacitatea femelelor de a-şi alăpta puii. Dozele unice inhibă secreţia de prolactină la animale. Administrarea de cisteamină la şobolanii nou-născuţi a provocat cataractă.

Dozele mari de cisteamină administrate pe cale orală sau parenterală produc ulcere duodenale la şobolani şi la şoareci dar nu la maimuţe. Administrarea experimentală a acestui medicament produce o diminuare accentuată a somatostatinei la mai multe specii animale. Consecinţele acestor fenomene în condiţiile utilizării clinice a medicamentului nu sunt cunoscute.

Nu s-au efectuat studii de carcinogeneză cu CYSTAGON.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Conţinutul 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, conţinând E172.

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se ţine flaconul bine închis pentru a fi protejat de lumină şi umiditate.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

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

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

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Nu este cazul.

**7.** **DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Franţa

**8. NUMERELE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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 AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 23 iunie 1997.

Data ultimei reînnoiri : 23 iunie 2007.

1. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CYSTAGON capsule 150 mg

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsulă

Capsule albe, opace, având inscripţia CYSTAGON 150 pe corp şi MYLAN pe capac.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

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

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Tratamentul cu CYSTAGON trebuie iniţiat sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul cistinozei.

Obiectivul terapiei este de a menţine 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 şi trebuie controlate frecvent la începutul terapiei (de exemplu, lunar) şi la fiecare 3-4 luni, după stabilizarea dozei.

• *Pentru copii cu vârste până la 12 ani*, dozajul de CYSTAGON trebuie stabilit în funcţie de suprafaţa corporală (g/m2/ *şi* zi). Doza recomandată de cisteamină sub formă de bază liberă este de 1,30 g /m2/ *şi* zi, divizată în patru prize zilnice.

• *Pentru pacienţi cu vârste peste 12 ani şi greutate corporală peste 50 kg*, doza recomandată de CYSTAGON este de 2 g/pezi, divizată în patru prize zilnice.

Dozele iniţiale trebuie să reprezinte între 1/4 şi 1/6 din doza de întreţinere prevăzută şi trebuie crescute progresiv, într-un interval de 4 - 6 săptămâni, pentru a evita apariţia intoleranţei. Doza trebuie crescută dacă există un grad adecvat de toleranţă şi dacă nivelul de cistină leucocitară rămâne > 1 nmol de hemicisteină/mg de proteină. Doza maximă de CYSTAGON utilizată în studiile clinice a fost de 1,95 g/m2/ *şi* zi.

Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m2/ *şi* zi (vezi pct. 4.4).

Toleranţa digestivă a cisteaminei este îmbunătăţită 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 aspiraţiei, capsulele trebuie deschise şi conţinutul acestora trebuie presărat pe alimente. Experienţa acumulată sugerează că alimente precum laptele, cartofii şi 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 şi poate să precipite.

*Pacienţi dializaţi sau în stări post-transplant:*

Ocazional s-a observat că unele forme de cisteamină sunt mai puţin tolerate la pacienţii dializaţi (de exemplu provoacă mai multe reacţii adverse). La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea strictă a nivelurilor de cistină leucocitară.

*Pacienţi cu insuficienţă hepatică:*

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

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

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

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

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

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

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

S-au raportat cazuri de pseudosindrom Ehlers-Danlos şi leziuni vasculare la nivelul cotului, la copii trataţi cu doze mari ale diferitor medicamente pe bază de cisteamină (cisteamină clorhidrat sau cistamină sau cisteamină bitartrat); în general aceste doze au depăşit doza maximă de 1,95 g/m2/ *şi* zi. Aceste leziuni cutanate au fost asociate cu proliferare vasculară, striuri cutanate şi leziuni osoase

În consecinţă, se recomandă observarea periodică a pielii şi, dacă se consideră necesar, efectuarea examinărilor radiografice la nivelul osului. Auto-examinarea pielii de către pacienţi sau de către părinţii 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/ *şi* zi (vezi pct. 4.2. şi 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 soluţie oftalmică de cisteamină în acest scop, utilizarea acesteia trebuie continuată.

Spre deosebire de fosfocisteamină, CYSTAGON nu conţine fosfat. Majoritatea pacienţilor primesc deja suplimente de fosfaţi, şi 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 aspiraţie (vezi pct. 4.2).

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile.

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

**4.6 Sarcina şi alăptarea**

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

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

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

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

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de folosi utilaje**

CYSTAGON are influenţă minoră sau moderată asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

CYSTAGON poate provoca somnolenţă. La începutul terapiei, pacienţii trebuie să evite activităţile potenţial periculoase până când efectele medicamentului asupra fiecărui individ devin cunoscute.

**4.8 Reacţii adverse**

Aproximativ 35% dintre pacienţi pot prezenta reacţii adverse, în principal la nivelul aparatului digestiv şi al sistemului nervos central. Dacă aceste efecte apar la începutul terapiei cu cisteamină, întreruperea temporară a tratamentului urmată de reintroducerea progresivă pot fi eficace în ameliorarea toleranţei la medicament.

Reacţiile adverse raportate sunt prezentate mai jos în funcţie de clasificarea pe aparate, sisteme şi organe, şi de frecvenţă. Frecvenţele sunt definite astfel: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥1/100 până la <1/10) şi mai puţin frecvente (≥1/1000 până la <1/100).

În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii

|  |  |
| --- | --- |
| Investigaţii diagnostice | *Frecvente*: Valori anormale ale testelor care reflectă funcţionalitatea hepatică |
| Tulburări hematologice şi limfatice | *Mai puţin frecvente*: Leucopenie |
| Tulburări ale sistemului nervos | *Frecvente*: Cefalee, encefalopatie  *Mai puţin frecvente*: Somnolenţă, convulsii |
| Tulburări gastro-intestinale | *Foarte frecvente*: Vărsături, greaţă, diaree  *Frecvente*: Durere abdominală, halitoză, dispepsie, gastroenterită  *Mai puţin frecvente*: Ulcer gastrointestinal |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare | *Mai puţin frecvente*: Sindrom nefrotic |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | *Frecvente*: Modificarea mirosului pielii, erupţii cutanate  *Mai puţin frecvente*: Modificări ale culorii părului, striuri cutanate, fragilitate cutanată (pseudotumori moluscoide la nivelul cotului) |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | *Mai puţin frecvente*: Hiperextensie articulară, durere la nivelul membrului inferior, genu valgum, osteopenie, fractură prin compresie, scolioză. |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | *Foarte frecvente*: Anorexie |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | *Foarte frecvente*: Letargie, pirexie  *Frecvente*: Astenie |
| Tulburări ale sistemului imunitar | *Mai puţin frecvente*: Reacţie anafilactică |
| Tulburări psihice | *Mai puţin frecvente*: Nervozitate, halucinaţii |

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 evidenţiat glomerulonefrită membranoasă de alotransplant renal şi nefrită interstiţială de hipersensibilitate.

S-au raportat cazuri de pseudosindrom Ehlers-Danlos şi 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 depăşit doza maximă de 1,95 g/m2/ *şi* zi.

În câteva cazuri, aceste leziuni cutanate au fost asociate cu proliferare vasculară, striuri cutanate şi leziuni osoase evidenţiate iniţial cu ocazia unei examinări radiologice. Tulburările osoase raportate au fost genu valgum, dureri ale membrului inferior, hiperextensie articulară, osteopenie, fracturi prin compresie şi 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 pacienţi, leziunile cutanate de la nivelul cotului au regresat după reducerea dozei de CYSTAGON.

S-a presupus că mecanismul de acţiune al cisteaminei constă în interferenţa 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

Supradozajul cisteaminei poate produce letargie progresivă.

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

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

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

Persoanele sănătoase şi subiecţii heterozigoţi pentru cistinoză prezintă de obicei niveluri de cistină leucocitară < 0,2 şi, respectiv, sub 1 nmol de hemicisteină/mg de proteină. Persoanele cu cistinoză nefropatică prezintă creşteri ale nivelurilor de cistină leucocitară de peste 2 nmol de hemicisteină/mg de proteină.

Cisteamina reacţionează cu cistina, formând disulfura mixtă de cisteamină şi cistină, şi 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 concentraţia plasmatică a cisteaminei în cursul primelor şase ore după administrarea de CYSTAGON.

Cistina leucocitară atinge nivelul minim (valoarea medie (± ds): 1,8 ± 0,8 ore), ceva mai târziu în raport cu concentraţia plasmatică maximă a cisteaminei (valoarea medie (± ds): 1,4 ± 0,4 ore) şi revine la nivelul bazal când concentraţia 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 şi 19,8) nmol hemicisteină/mg de proteină şi s-au menţinut la valori apropiate de 1 nmol hemicisteină/mg de proteină, pentru doze de cisteamină cuprinse în intervalul 1,3 şi 1,95 g/m2/ *şi* zi.

Într-un studiu precedent, 94 de copii cu nefropatie cistinozică au fost trataţi cu cisteamină în doze crescânde, astfel încât să se obţină niveluri de cistină leucocitară inferioare valorii de 2 nmol de hemicisteină/mg de proteină, la 5-6 ore de la administrarea dozei. Evoluţia acestor copii a fost comparată cu aceea a unui grup de control istoric, format din 17 copii trataţi cu placebo. Principalele criterii de evaluare a eficacităţii au fost creatinina serică, clearance-ul calculat al creatininei şi creşterea în înălţime. Nivelul mediu de cistină leucocitară obţinut în timpul tratamentului a fost de 1,7 + 0,2 nmol de hemicisteină/mg de proteină. Funcţia glomerulară s-a menţinut nemodificată în timp la pacienţii trataţi cu cisteamină. Pacienţii trataţi cu placebo au prezentat, în schimb, o creştere progresivă a creatininei serice. În comparaţie cu copiii netrataţi, creşterea în înălţime a continuat la copiii cărora li s-a administrat tratamentul, dar viteza de creştere nu a fost suficient de rapidă pentru ca aceşti copii să atingă valorile normale de creştere corespunzătoare vârstei lor. Funcţia tubulară renală nu a fost afectată prin tratament. Alte două studii au prezentat rezultate similare.

În toate studiile, răspunsul pacienţilor a fost superior când tratamentul a început la vârste mai mici, în condiţiile unei bune funcţionalităţi renale.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

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

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

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

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

S-a demonstrat că eliminarea cisteaminei nemodificate în urină variază între 0,3% şi 1,7% din doza zilnică totală la 4 pacienţi; 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 pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Nu există informaţii disponibile privind pacienţii cu insuficienţă renală gravă.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

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

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

Această doză este echivalentă cu doza de 0,6 g/m2/ *şi* zi la şobolan, adică mai puţin de jumătate din doza clinică de întreţinere recomandată pentru cisteamină, de 1,30 g/ m2/ *şi* zi. S-a observat reducerea fertilităţii la şobolani, la doza de 375 mg/kg/ *şi* zi, doză la care creşterea ponderală a fost întârziată. La această doză, creşterea ponderală şi supravieţuirea puilor în perioada alăptării au fost de asemenea reduse. Dozele mari de cisteamină reduc capacitatea femelelor de a-şi alăpta puii. Dozele unice inhibă secreţia de prolactină la animale. Administrarea de cisteamină la şobolanii nou-născuţi a provocat cataractă.

Dozele mari de cisteamină administrate pe cale orală sau parenterală produc ulcere duodenale la şobolani şi la şoareci dar nu la maimuţe. Administrarea experimentală a acestui medicament produce o diminuare accentuată a somatostatinei la mai multe specii animale. Consecinţele acestor fenomene în condiţiile utilizării clinice a medicamentului nu sunt cunoscute.

Nu s-au efectuat studii de carcinogeneză cu CYSTAGON.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Conţinutul 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 conţinând E172.

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se ţine flaconul bine închis pentru a fi protejat de lumină şi umiditate.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

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

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

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Nu este cazul.

**7.** **DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Franţa

**8. NUMERELE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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 AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 23 iunie 1997.

Data ultimei reînnoiri: 23 iunie 2007

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

**ANEXA II**

# FABRICANTUL

**RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

1. **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
2. **ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
3. **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
4. **FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

##### Numele şi adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Franţa

sau

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30, rue des Peupliers

F-92000 Nanterre

Franţa

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menţioneze numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

1. **CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

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

1. **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

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

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

Nu este cazul.

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

### A. ETICHETAREA

|  |
| --- |
| **INFORMAŢII 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 SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE** |

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

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

100 capsule (flacon prevăzut cu desicant)

500 capsule (flacon prevăzut cu desicant)

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ŞI VEDEREA COPIILOR** |

A nu se lăsa la îndemâna şi vederea copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP {luna/anul}

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se ţine flaconul bine închis pentru a fi protejat de lumină şi umiditate.

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

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Franţa

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

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

EU/1/97/039/002 – 500 capsule

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Serie {număr}

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Cystagon 50 mg

* 1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

* 1. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN :

NN

|  |
| --- |
| **INFORMAŢII 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 SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE** |

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

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

100 capsule (flacon prevăzut cu desicant)

500 capsule (flacon prevăzut cu desicant)

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ŞI VEDEREA COPIILOR** |

A nu se lăsa la îndemâna şi vederea copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP {luna/anul}

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se ţine flaconul bine închis pentru a fi protejat de lumină şi umiditate.

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

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Franţa

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/97/039/003 – 100 capsule

EU/1/97/039/004 – 500 capsule

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Serie {număr}

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Cystagon 150 mg

1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

1. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **INFORMAŢII 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 SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE** |

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

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

100 capsule (flacon prevăzut cu desicant)

500 capsule (flacon prevăzut cu desicant)

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Orală

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ŞI VEDEREA COPIILOR** |

A nu se lăsa la îndemâna şi vederea copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)** |

A se citi prospectul înainte de utilizare.

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP {luna/anul}

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se ţine flaconul bine închis pentru a fi protejat de lumină şi umiditate.

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

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Franţa

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

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

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

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Serie {număr}

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

1. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **INFORMAŢII 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 SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE** |

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

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

100 capsule (flacon prevăzut cu desicant

500 capsule (flacon prevăzut cu desicant)

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Orală

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ŞI VEDEREA COPIILOR** |

A nu se lăsa la îndemâna şi vederea copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)** |

A se citi prospectul înainte de utilizare.

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP {luna/anul}

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se ţine flaconul bine închis pentru a fi protejat de lumină şi umiditate.

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

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Franţa

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/97/039/003 – 100 capsule

EU/1/97/039/004 – 500 capsule

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Serie {număr}

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

1. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**B. PROSPECTUL**

**PROSPECT: INFORMAŢII PENTRU UTILIZATOR**

**CYSTAGON capsule a 50 mg**

**CYSTAGON capsule a 150 mg**

Cisteamină bitartrat (mercaptamină bitartrat)

|  |
| --- |
| **Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament.**   1. Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi. 2. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. 3. Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi simptome cu ale dumneavoastră. 4. Dacă vreuna dintre reacţiile adverse devine gravă sau dacă observaţi orice reacţie adversă nemenţionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului. |

**În acest prospect găsiţi**:

1. Ce este CYSTAGON şi pentru ce se utilizează

2. Înainte să utilizaţi CYSTAGON

3. Cum să utilizaţi CYSTAGON

4. Reacţii adverse posibile

1. Cum se păstrează CYSTAGON
2. Informaţii suplimentare

**1. CE ESTE CYSTAGON ŞI 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, muşchi, pancreas şi creier. Acumularea cistinei provoacă leziuni renale şi excreţia unor cantităţi excesive de glucoză, proteine şi electroliţi. Organe diferite sunt afectate la vârste diferite.

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

1. **ÎNAINTE SĂ UTILIZAŢI CYSTAGON**

**Nu utilizaţi CYSTAGON:**

* dacă dumneavoastră - sau copilul dumneavoastră- sunteţi alergic (hipersensibil) la cisteamină bitartrat sau la penicilamină sau la oricare dintre celelalte componente ale Cystagon.
* dacă sunteţi gravidă; acest aspect are importanţă mai ales în primul trimestru de sarcină
* dacă alăptaţi la sân.

**Aveţi grijă deosebită când utilizaţi CYSTAGON:**

* Când boala dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră a fost confirmată prin măsurătorile cistinei leucocitare, tratamentul cu CYSTAGON trebuie iniţiat cât mai curând posibil.
* S-au raportat câteva cazuri de leziuni cutanate la nivelul cotului, asemănătoare unor mase mici şi dure la copii trataţi cu doze mari ale diferitor medicamente pe bază de cisteamină. Aceste leziuni au fost asociate cu striuri cutanate (vergeturi) şi leziuni osoase precum fracturi sau deformări osoase, şi cu laxitatea articulaţiilor.

Medicul dumneavoastră poate programa examene fizice şi examinări radiografice periodice ale pielii şi 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 informaţi 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 soluţie oftalmică de cisteamină în acest scop, utilizarea acesteia trebuie să fie continuată.
* Spre deosebire de fosfocisteamină, o altă substanţă activă înrudită cu cisteamina bitartrat, CYSTAGON nu conţine fosfat. Dacă vi se administrează deja suplimente pe bază de fosfaţi, 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.

**Utilizarea altor medicamente**

Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi sau aţi luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripţie medicală.

**Utilizarea CYSTAGON cu alimente şi băuturi**

Pentru copii cu vârste de 6 ani sau mai mici, capsula tare poate fi desfăcută şi conţinutul 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. Consultaţi medicul pentru instrucţiuni complete.

**Sarcina**

Nu trebuie să utilizaţi CYSTAGON dacă sunteţi gravidă. Vă rugăm să vă consultaţi medicul dacă intenţionaţi să rămâneţi gravidă.

# Alăptarea

CYSTAGON nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

CYSTAGON poate provoca o stare de moleşeală. Când începeţi tratamentul, dumneavoastră sau copilul dumneavoastră nu trebuie să desfăşuraţi activităţi potenţial periculoase până vă familiarizaţi cu efectele medicamentului.

**3. CUM SĂ UTILIZAŢI CYSTAGON**

Utilizaţi întotdeauna CYSTAGON exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteţi sigur.

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

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

Pentru pacienţii 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 depăşească 1,95 g/m2/zi.

CYSTAGON trebuie luat sau administrat numai pe cale orală şi exact aşa cum vi s-a explicat de către medicul dumneavoastră sau de către pediatrul copilului. Pentru ca CYSTAGON să acţioneze în mod corect, trebuie să respectaţi următoarele instrucţiuni:

* Urmaţi exact instrucţiunile medicului dumneavoastră. Nu măriţi şi nu reduceţi doza de medicament dacă nu aveţi aprobarea medicului dumneavoastră.
* Capsulele nu trebuie administrate la copiii cu vârste de aproximativ 6 ani sau mai mici, deoarece aceştia s-ar putea să nu poată să le înghită şi să se sufoce. Pentru copiii cu vârste de aproximativ 6 ani sau mai mici, capsula tare poate fi desfăcută şi conţinutul 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. Consultaţi medicul pentru instrucţiuni complete.
* Tratamentul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră poate include, pe lângă CYSTAGON, unul sau mai multe suplimente pentru înlocuirea pierderilor importante de electroliţi la nivel renal. Este important să luaţi sau să daţi copilului dumneavoastră aceste suplimente, aşa cum aţi fost instruit de către medic. Dacă au fost omise mai multe doze de suplimente sau dacă apar stări de slăbiciune sau moleşeală, contactaţi medicul pentru instrucţiuni.
* 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 şi urină care să determine nivelurile celor mai importanţi electroliţi 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 luaţi dozele la intervale regulate de 6 ore.

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

**Dacă utilizaţi 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 moleşeală, trebuie să contactaţi imediat medicul dumneavoastră sau pediatrul sau secţia de urgenţă a spitalului.

**Dacă uitaţi să luaţi CYSTAGON:**

Dacă o doză de medicament este omisă, aceasta trebuie să fie luată cât mai curând posibil. Dacă însă vă amintiţi de omiterea dozei cu mai puţin de 2 ore înainte de următoarea doză, renunţaţi la doza omisă şi reveniţi la schema dumneavoastră obişnuită de dozaj. Nu dublaţi doza pentru a substitui o doză omisă.

**4. REACŢII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, CYSTAGON poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

La unele persoane, CYSTAGON poate produce o stare de moleşeală sau poate afecta starea de atenţie (vigilenţa). Înainte de a desfăşura orice activitate care poate fi periculoasă în lipsa atenţiei necesare, asiguraţi-vă că ştiţi care este reacţia dumneavoastră sau a copilului la acest medicament.

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

- Foarte frecvente: vărsături, greaţă, diaree, pierderea poftei de mâncare, febră şi somnolenţă.

- Frecvente: durere abdominală sau disconfort, mirosul neplăcut al respiraţiei sau al corpului, erupţii pe piele, gastroenterită, oboseală, durere de cap, encefalopatie (o boală a creierului) şi anomalii ale testelor funcţionale hepatice.

- Mai puţin frecvente: vergeturi (striuri cutanate), leziuni ale pielii (mici mase dure la nivelul coatelor), relaxarea articulaţiilor, dureri de picioare, fracturi ale oaselor, scolioză (devierea coloanei vertebrale), deformare şi fragilitate osoasă, decolorarea părului, reacţii alergice severe, somnolenţă, crize convulsive, nervozitate, halucinaţii, scăderea numărului de globule albe în sânge, ulcer gastrointestinal manifestat prin sângerări la nivelul tractului digestiv şi efecte la nivelul rinichilor, manifestate prin umflarea extremităţilor şi creştere în greutate.

Deoarece unele dintre aceste reacţii adverse sunt grave, cereţi medicului dumneavoastră sau pediatrului să vă explice care sunt semnele care anunţă aceste reacţii.

**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**

A nu se lăsa la îndemâna şi vederea copiilor.

Nu utilizaţi CYSTAGON după data de expirare înscrisă pe ambalaj. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

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

**6. INFORMAŢII SUPLIMENTARE**

**Ce conţine CYSTAGON**

* Substanţa activă este cisteamină bitartrat (mercaptamină bitartrat). Fiecare capsulă tare de CYSTAGON 50 mg conţine cisteamină 50 mg (sub formă de mercaptamină bitartrat). Fiecare capsulă tare de CYSTAGON 150 mg conţine 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; învelişul capsulei: gelatină, dioxid de titan, cerneală neagră pe capsule (E172).

**Cum arată CYSTAGON şi conţinutul ambalajului**

Capsule

* Cystagon 50 mg: capsule albe, opace, inscripţionate cu CYSTA 50 pe corp şi MYLAN pe capac. Flacoane de 100 şi 500 capsule. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.
* Cystagon 150 mg: capsule albe, opace, inscripţionate cu CYSTAGON 150 pe corp şi MYLAN pe capac.

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

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Franţa

**Fabricantul**

Recordati Rare Diseases

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Franţa

sau

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30, rue des Peupliers

F-92000 Nanterre

Franţa

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţii locali ai deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **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 |

#### Acest prospect a fost aprobat în

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