

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CYSTAGON 50 mg Capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

Il dosaggio iniziale dovrà essere tra 1/4 e 1/6 della dose prevista di mantenimento, aumentando gradualmente in 4-6 settimane per evitare intolleranza. La dose può essere aumentata se la tolleranza è buona e se il tasso di cistina leucocitaria rimane > 1 nmol emicistina/mg di proteina. La dose massima di CYSTAGON utilizzata in test clinici è stata di 1,95 g/m²/giorno. Non è raccomandato l'uso di dosi superiori a 1,95 g/m²/giorno (vedere paragrafo 4.4).

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

Ai bambini di circa sei anni o meno che potrebbero correre il rischio di aspirazione, le capsule rigide vanno aperte ed il contenuto spruzzato sul cibo. L'esperienza indica che alimenti come latte, patate ed

altri prodotti amidacei sono ben adatti ad essere mescolati con la polvere di CYSTAGON. Bevande acide come succo d'arancia vanno però evitate in quanto la polvere non si mescola bene e può formare un precipitato.

Pazienti sotto dialisi o dopo un trapianto:

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

Pazienti con insufficienza epatica:

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

L'uso di CYSTAGON è controindicato durante l'allattamento. CYSTAGON non deve essere usato durante la gravidanza, in particolare durante il primo trimestre, se non in caso di assoluta necessità (vedere i paragrafi 4.6 e 5.3), poiché è teratogeno negli animali.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

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

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

Si raccomanda di controllare regolarmente la conta delle cellule ematiche.

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Il CYSTAGON può essere somministrato insieme con altri prodotti a base di elettroliti e sali minerali necessari nel trattamento della sindrome di Fanconi, come pure con vitamina D e con ormoni tiroidei.

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

4.6 Gravidanza e allattamento

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

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

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

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

del tessuto connettivo	<i>Non comune:</i> Iperestensione delle articolazioni, dolore alle gambe, ginocchio valgo, osteopenia, frattura da compressione, scoliosi.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>Molto comune:</i> Anoressia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Molto comune:</i> Letargia, piressia <i>Comune:</i> Astenia
Disturbi del sistema immunitario	<i>Non comune:</i> Reazione anafilattica
Disturbi psichiatrici	<i>Non comune:</i> Nervosismo, allucinazioni

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

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

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

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

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sovradosaggio di cisteamina può causare progressiva letargia.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità con CYSTAGON.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

inchiostro nero sulle capsule rigide contenente E 172.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi HDPE da 100 e 500 capsule rigide. Ogni flacone contiene anche una unità di essiccante a base di granuli di carbone attivo e gel di silice granulare.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non pertinente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 giugno 1997.

Data dell'ultimo rinnovo: 23 giugno 2007.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CYSTAGON 150 mg Capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

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

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

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

Ai bambini di circa sei anni o meno che potrebbero correre il rischio di aspirazione, le capsule rigide vanno aperte ed il contenuto spruzzato sul cibo. L'esperienza indica che alimenti come latte, patate ed

altri prodotti amidacei sono ben adatti ad essere mescolati con la polvere di CYSTAGON. Bevande acide come succo d'arancia vanno però evitate in quanto la polvere non si mescola bene e può formare un precipitato.

Pazienti sotto dialisi o dopo un trapianto:

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

Pazienti con insufficienza epatica:

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

L'uso di CYSTAGON è controindicato durante l'allattamento. CYSTAGON non deve essere usato durante la gravidanza, in particolare durante il primo trimestre, se non in caso di assoluta necessità (vedere i paragrafi 4.6. e 5.3), poiché è teratogeno negli animali.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

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

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

Si raccomanda di controllare regolarmente la conta delle cellule ematiche.

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

4.6 Gravidanza e allattamento

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

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

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

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

Esami diagnostici	<i>Comune:</i> Test della funzionalità epatica anomalo
Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Non comune:</i> Leucopenia
Patologie del sistema nervoso	<i>Comune:</i> Cefalea, encefalopatia <i>Non comune:</i> Sonnolenza, convulsioni
Patologie gastrointestinali	<i>Molto comune:</i> Vomito, nausea, diarrea <i>Comune:</i> Dolori addominali, alitosi, dispepsia, gastroenterite <i>Non comune:</i> Ulcera gastrointestinale
Patologie renali e urinarie	<i>Non comune:</i> Sindrome nefrotica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Comune:</i> Odore alterato della cute, eruzione cutanea <i>Non comune:</i> Alterazione del colore dei capelli, strie cutanee, fragilità cutanea (pseudotumore molluscoide sul gomito)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Non comune:</i> Iperestensione delle articolazioni, dolore alle gambe, ginocchio valgo, osteopenia, frattura da compressione, scoliosi.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>Molto comune:</i> Anoressia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Molto comune:</i> Letargia, piressia <i>Comune:</i> Astenia
Disturbi del sistema immunitario	<i>Non comune:</i> Reazione anafilattica
Disturbi psichiatrici	<i>Non comune:</i> Nervosismo, allucinazioni

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

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

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

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

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sovradosaggio di cisteamina può causare progressiva letargia.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità con CYSTAGON.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

inchiostro nero sulle capsule rigide contenente E 172.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi HDPE da 100 e 500 capsule rigide. Ogni flacone contiene anche una unità di dessiccante a base di granuli di carbone attivo e gel di silice granulare.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non pertinente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 giugno 1997.

Data dell'ultimo rinnovo: 23 giugno 2007.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

o

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

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

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

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

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.