

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

CYSTAGON 50 mg Cápsulas Duras

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula dura contém 50 mg de cisteamina (na forma de bitartrato de mercaptamina).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula dura

Cápsulas brancas, opacas com as inscrições CYSTA 50 no corpo e MYLAN na tampa.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

CYSTAGON está indicado no tratamento da cistinose nefropática comprovada. A cisteamina reduz a acumulação de cistina em determinadas células (por exemplo leucócitos, músculo e hepatócitos) nos doentes com cistinose nefropática e, quando o tratamento é efectuado precocemente, atrasa o desenvolvimento da insuficiência renal.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com CYSTAGON deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da cistinose.

Este tratamento tem por objectivo manter os níveis de cistina leucocitária inferiores a 1 nmol hemicistina/mg de proteína. As concentrações de cistina nos leucócitos devem ser por conseguinte monitorizadas, de forma a permitir o ajustamento da dose. Os níveis leucocitários devem ser medidos 5-6 horas após a administração e verificados frequentemente aquando do início do tratamento, (por exemplo mensalmente) e todos os 3-4 meses quando a dose é estável.

- *Em crianças até 12 anos de idade*, a dosagem de CYSTAGON deve ser calculada com base na superfície corporal ($\text{g/m}^2/\text{dia}$). A dose recomendada é de $1,30 \text{ g/m}^2/\text{dia}$ de base livre dividida em 4 tomas diárias. • *Em doentes com idade superior a 12 anos e com peso superior a 50 kg*, a dose recomendada de CYSTAGON é de 2 g/dia , distribuída em 4 tomas diárias.

Para evitar a intolerância as doses iniciais deverão ser de 1/4 a 1/6 da dose de manutenção prevista, aumentando progressivamente durante 4 a 6 semanas. A dose deve ser aumentada se a tolerância for adequada e se o nível de cistina leucocitária se mantiver $>1 \text{ nmol hemicistina/mg}$ de proteína. A dose máxima de CYSTAGON utilizada nos ensaios clínicos foi de $1,95 \text{ g/m}^2/\text{dia}$.

A utilização de doses superiores a $1,95 \text{ g/m}^2/\text{dia}$ não é recomendada (ver secção 4.4).

A tolerância digestiva da cisteamina é melhorada quando o medicamento é tomado a seguir ou junto com a comida.

Em crianças em risco de aspiração, com idade igual ou inferior a 6 anos, as cápsulas duras devem ser abertas e o conteúdo misturado com os alimentos. A experiência sugere que os alimentos tais como o leite, as batatas e outros produtos à base de amido, parecem ser apropriados para misturar com o pó. Contudo, as bebidas ácidas, como por exemplo sumo de laranja devem ser, em geral, evitadas pois não se misturam de forma adequada ao pó podendo provocar a sua precipitação.

Doentes em diálise ou pós-transplante:

A experiência demonstrou que algumas formas de cisteamina são menos toleradas (ou seja, provocam mais acontecimentos adversos) nos doentes em diálise. Recomenda-se uma monitorização rigorosa dos níveis leucocitários de cistina nestes doentes.

Doentes com insuficiência hepática:

Normalmente não são necessários ajustamentos da dose; contudo, os níveis de cistina leucocitária devem ser monitorizados.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

O uso de CYSTAGON está contra-indicado durante o aleitamento. CYSTAGON não deve ser utilizado durante a gravidez, sobretudo durante o primeiro trimestre, a menos que tal seja claramente necessário (ver secções 4.6. e 5.3), uma vez que se verificou ser teratogénico em animais.

O CYSTAGON está contra-indicado nos doentes que desenvolveram uma hipersensibilidade à penicilamina.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O tratamento com CYSTAGON deve ser iniciado de imediato após confirmação do diagnóstico de cistinose nefropática, para proporcionar o máximo benefício.

A cistinose nefropática deve ter sido diagnosticada através dos sinais clínicos e estudo bioquímico (medida da cistina leucocitária).

Foram relatados casos de síndrome do tipo Ehlers-Danlos e perturbações vasculares nos cotovelos de crianças tratadas com doses elevadas de diversas preparações de cisteamina (cloridrato de cisteamina, cistamina ou bitartrato de cisteamina) na maior parte das vezes acima da dose máxima de 1,95 g/m²/dia. Estas lesões cutâneas estavam associadas a proliferação vascular, estrias cutâneas e lesões ósseas.

Recomenda-se, desta forma, a monitorização regular da pele ponderando a hipótese de exame radiográfico quando necessário. Deve também ser aconselhado o auto-exame da pele pelo doente ou pelos seus pais. Caso apareça qualquer anomalia cutânea ou óssea similar, recomenda-se a diminuição da dose de CYSTAGON.

A utilização de doses superiores a 1,95 g/m²/dia não é recomendada (ver secções 4.2 e 4.8).

Recomenda-se uma monitorização regular do número de glóbulos vermelhos.

Observou-se que a administração da cisteamina por via oral não evita o depósito ocular de cristais de cisteamina. Por conseguinte, quando a solução oftálmica de cisteamina é usada com este propósito, a sua utilização deve prosseguir.

Ao contrário da fosfocisteamina, CYSTAGON não contém fosfatos. A maioria dos doentes já estarão a receber suplementos de fosfato e a dose dos mesmos poderá necessitar alteração se a fosfocisteamina for substituída pelo CYSTAGON.

Não devem ser administradas cápsulas duras inteiras de CYSTAGON às crianças com idade inferior a aproximadamente 6 anos, devido ao risco de aspiração: (ver secção 4.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram realizados estudos de interacção.

CYSTAGON pode ser administrado simultaneamente com suplementos de electrólitos e minerais necessários no tratamento do síndrome de Fanconi, assim como vitamina D e hormona tiroideia.

Em alguns doentes utilizou-se simultaneamente CYSTAGON com indometacina. Em doentes submetidos a transplante renal, foram utilizados tratamentos anti-rejeição concomitantemente com a cisteamina.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados suficientes sobre a utilização de bitartrato de cisteamina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, incluindo teratogénese (ver secção 5.3).

Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Desconhece-se também qual a consequência de uma cistinose não tratada durante a gravidez.

Por isso, CYSTAGON não deve ser utilizado durante a gravidez, sobretudo durante o primeiro trimestre, a menos que tal seja claramente necessário.

Se a gravidez estiver diagnosticada ou for planeada, o tratamento deverá ser cuidadosamente reconsiderado e a doente deverá ser informada acerca do possível risco teratogénico da cisteamina.

Desconhece-se se CYSTAGON é excretado no leite humano. No entanto, perante os resultados dos estudos realizados em modelos animais de mães a amamentar e recém-nascidos (ver secção 5.3), o aleitamento está contra-indicado nas mulheres sob tratamento com CYSTAGON.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Os efeitos de CYSTAGON sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados.

O CYSTAGON pode provocar sonolência. Quando se inicia o tratamento, os doentes não devem efectuar actividades potencialmente perigosas, até se conhecer melhor os efeitos do medicamento em cada indivíduo.

4.8 Efeitos indesejáveis

Aproximadamente 3-5% dos doentes poderão experimentar efeitos indesejáveis. Estes envolvem essencialmente os sistemas gastrointestinal e nervoso central. Se estes efeitos surgirem no início da terapêutica com cisteamina, a suspensão temporária do tratamento e a sua reintrodução gradual podem melhorar eficazmente a tolerância.

As reacções adversas são enumeradas a seguir, por classe de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Exames complementares de diagnóstico	<i>Frequente:</i> Anomalias nas análises da função hepática
Doenças do sangue e sistema linfático	<i>Pouco frequente:</i> Leucopenia
Doenças do sistema nervoso	<i>Frequentes:</i> Cefaleia, encefalopatia <i>Pouco frequentes:</i> Sonolência, convulsões

Doenças gastrointestinais	<i>Muito frequentes:</i> Vômitos, náuseas, diarreia <i>Frequentes:</i> Dor abdominal, mau hálito, dispepsia, gastroenterite <i>Pouco frequente:</i> Úlcera gastrointestinal
Doenças renais e urinárias	<i>Pouco frequente:</i> Síndrome nefrótica
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	<i>Frequentes:</i> Odor cutâneo anormal, erupção cutânea <i>Pouco frequentes:</i> Alterações de cor do cabelo, estrias cutâneas, fragilidade cutânea (pseudotumor moluscóide nos cotovelos)
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<i>Pouco frequentes:</i> hiperextensão das articulações, dores nas pernas, joelho valgo, osteopenia, fractura compressiva, escoliose.
Doenças do metabolismo e da nutrição	<i>Muito frequente:</i> Anorexia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<i>Muito frequentes:</i> Letargia, piroxia <i>Frequente:</i> Astenia
Doenças do sistema imunitário	<i>Pouco frequente:</i> Reacção anafilática
Perturbações do foro psiquiátrico	<i>Pouco frequentes:</i> Nervosismo, alucinações

Casos de síndrome nefrótica foram descritos no prazo de 6 meses após início do tratamento, com recuperação progressiva após interrupção do mesmo. Nalguns casos, o exame histológico revelou glomerulonefrite membranosa do aloenxerto renal e hipersensibilidade intersticial.

Casos de síndrome do tipo Ehlers-Danlos e perturbações vasculares nos cotovelos de crianças tratadas cronicamente com doses elevadas de diversas preparações de cisteamina (cloridrato de cisteamina, cistamina ou bitartrato de cisteamina) na maior parte das vezes acima da dose máxima de 1,95 g/m²/dia.

Em alguns casos, estas lesões cutâneas foram associadas a proliferação vascular, estrias cutâneas e lesões ósseas inicialmente observadas num exame radiográfico. As afecções ósseas relatadas foram joelho valgo, dores nas pernas, hiperextensão das articulações, osteopenia, fracturas compressivas e escoliose.

Nos casos em que foi realizado um exame histopatológico da pele, os resultados sugeriram angioendoteliomatose.

Um dos doentes veio posteriormente a falecer de isquémia cerebral aguda com vasculopatia pronunciada.

Em alguns doentes, as lesões cutâneas nos cotovelos regrediram após a redução da dose de CYSTAGON. Foi proposto um mecanismo de acção para a cisteamina por interferência nas ligações cruzadas das fibras de colagénio (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

Uma sobredosagem de cisteamina pode causar letargia progressiva.

No caso de se verificar sobredosagem, o sistema respiratório e cardiovascular devem ser mantidos adequadamente. Não se conhece um antídoto específico. Desconhece-se se a cisteamina é eliminada através de hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Produto do tracto alimentar e do metabolismo, ATC código: A16AA04.

Os indivíduos normais e os sujeitos heterozigóticos para a cistinose apresentam níveis leucocitários de cistina $< 0,2$, e habitualmente inferiores a 1 nmol hemocistina/mg de proteína respectivamente. Os indivíduos com cistinose nefropática apresentam uma elevação da cistina leucocitária superior a 2 nmol hemicistina/mg de proteína.

A cisteamina reage com a cistina para formar um dissulfureto misto de cisteamina e cisteína. O dissulfureto misto é então removido dos lisosomas pelo sistema intacto de transporte de lisina. A redução nos níveis leucocitários de cistina está relacionado com a concentração de cisteamina no plasma, no período de seis horas após administração de CYSTAGON.

O nível leucocitário de cistina atinge o seu mínimo (valor médio \pm dp: $1,8 \pm 0,8$ horas) ligeiramente mais tarde do que o pico de concentração de cisteamina no plasma (valor médio \pm dp: $1,4 \pm 0,4$ horas) e regressa ao seu nível basal quando a concentração plasmática de cisteamina diminui, 6 horas após a dose.

Num estudo clínico, a concentração basal de cistina leucocitária era de 3,73 (limites 0,13 a 19,8) nmol hemi cistina/mg de proteína com doses de cisteamina compreendidas entre 1,3 a 1,95 g/m²/dia.

Num estudo anterior trataram-se 94 crianças com cistinose nefropática, com doses crescentes de cisteamina de forma a atingir concentrações leucocitárias de cistina inferiores a 2 nmol hemicistina/mg de proteína 5 a 6 horas após administração, comparando-se a sua evolução com um grupo de controlo histórico de 17 crianças tratadas com placebo. Os principais parâmetros de eficácia foram a creatinina plasmática e o cálculo da clearance de creatinina assim como o crescimento (altura). A concentração média da cistina leucocitária conseguida durante o tratamento foi de $1,7 \pm 0,2$ nmol hemicistina/mg de proteína. A função glomerular manteve-se ao longo do tempo entre os doentes do grupo cisteamina. Inversamente, nos doentes do grupo placebo produziu-se um aumento progressivo da creatinina sérica. Doentes sujeitos ao tratamento mantiveram o crescimento comparativamente a doentes não tratados. No entanto, a velocidade de crescimento não aumentou o suficiente de forma a permitir que os doentes atingissem a norma relativa à idade. A função tubular renal não foi afectada pelo tratamento. Dois outros estudos apresentaram resultados similares.

Em todos os estudos, observou-se que os doentes respondiam melhor quando o tratamento era iniciado numa idade precoce e com uma boa função renal.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

No seguimento de uma única dose oral de bitartrato de cisteamina, equivalente a 1,05 g de base livre de cisteamina, em voluntários saudáveis, os valores médios (\pm dp) até obtenção do pico e a concentração máxima no plasma são de 1,4 (\pm 0,5) horas e 4,0 (\pm 1,0) μ g/ml, respectivamente. Nos doentes em fase estacionária, estes valores eram de 1,4 (\pm 0,4) horas e 2,6 (\pm 0,9) μ g/ml, respectivamente, após uma dose entre 225 e 550 mg.

O bitartrato de cisteamina (CYSTAGON) é bioequivalente ao cloridrato de cisteamina e fosfocisteamina.

A ligação da cisteamina a proteínas plasmáticas *in vitro*, essencialmente à albumina, é independente da concentração plasmática da substância dentro dos limites terapêuticos, com um valor médio (\pm dp) de 54,1 % (\pm 1,5). A ligação a proteínas plasmáticas em doentes em fase estacionária é semelhante: 53,1% (\pm 3,6) e 51,1 % (\pm 4,5) a 1,5 e 6 horas após administração da dose, respectivamente.

Num estudo farmacocinético realizado em 24 voluntários saudáveis, com a duração de 24 horas, a estimativa média (\pm dp) para a semi-vida terminal de eliminação foi de 4,8 (\pm 1,8) horas.

A eliminação de cisteamina inalterada na urina revelou situar-se entre 0,3 % e 1,7 % da dose diária total em quatro doentes; o grosso da cisteamina é excretado sob a forma de sulfato.

Dados muito limitados sugerem que os parâmetros farmacocinéticos da cisteamina podem não se alterar significativamente em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada. Não dispomos de dados relativos aos doentes com insuficiência renal grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram realizados estudos de genotoxicidade: embora nos estudos publicados em que se utilizou cisteamina tenha sido descrita indução de aberrações cromossómicas na cultura de linhas de células eucarióticas, os estudos específicos com bitartrato de cisteamina não revelaram quaisquer efeitos mutagénicos no teste de Ames, nem qualquer efeito clastogénico no teste micronuclear de ratinho.

Estudos sobre a reprodução mostraram a existência de efeitos embriofetotóxicos (reabsorções e perdas pós-implante) em ratos com doses de 100 mg/kg/dia e em coelhos que receberam uma dose de cisteamina de 50 mg/kg/dia. Foram descritos efeitos teratogénicos em ratos, após administração de cisteamina durante o período de organogénese, à dose de 100 mg/kg/dia. Esta dose é equivalente a 0,6 g/m²/dia no rato, o que corresponde a menos da metade da dose de manutenção de cistiamina clinicamente recomendada, ou seja, 1,30 g/m²/dia. Observou-se uma redução da fertilidade nos ratos à dose de 375 mg/kg/dia, uma dose à qual se regista um atraso ponderal significativo. À mesma dose, o aumento de peso e a sobrevivência da progenitura durante o aleitamento sofreu igualmente uma redução. A cisteamina em doses elevadas afecta a capacidade de aleitamento das mães para alimentarem as suas crias. Doses únicas da substância inibem a secreção de prolactina em animais. A administração de cisteamina em ratos recém-nascidos induziu cataratas.

Doses elevadas de cisteamina, tanto por via oral como parentérica, produzem úlceras duodenais em ratos e ratinhos mas não em macacos. A administração experimental do fármaco provoca uma depleção de somatostatina em diversas espécies animais. Desconhecem-se as suas consequências no uso clínico do fármaco.

Não foram conduzidos estudos carcinogénicos com o CYSTAGON.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:
celulose microcristalina,
amido prégelatinizado,
estearato de magnésio/ sulfato laurílico de sódio,
dióxido de silício coloidal,
croscarmelose sódica
Invólucro da cápsula:
gelatina,
dióxido de titânio

corante preto nas cápsulas duras contém E172.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Manter o recipiente bem fechado para proteger da luz e da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos HDPE com 100 e 500 cápsulas duras. Dentro do frasco encontra-se uma unidade dessecante contendo carvão preto activado e grão de gel de sílica.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não aplicável

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
França

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/039/001 (frascos de 100 cápsulas duras), EU/1/97/039/002 (frascos de 500 cápsulas duras).

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização de introdução no mercado: 23 Junho 1997.

Data de última renovação: 23 Junho 2007.

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

CYSTAGON 150 mg cápsulas Duras

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula dura contém 150 mg de cisteamina (na forma de bitartrato de mercaptamina).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula dura

Cápsulas brancas, opacas com as inscrições CYSTAGON 150 no corpo e MYLAN na tampa.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

CYSTAGON está indicado no tratamento da cistinose nefropática comprovada. A cisteamina reduz a acumulação de cistina em determinadas células (por exemplo leucócitos, músculo e hepatócitos) nos doentes com cistinose nefropática e, quando o tratamento é efectuado precocemente, atrasa o desenvolvimento da insuficiência renal.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com CYSTAGON deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da cistinose.

Este tratamento tem por objectivo manter os níveis de cistina leucocitária inferiores a 1 nmol hemicistina/mg de proteína. As concentrações de cistina nos leucócitos devem ser por conseguinte monitorizadas, de forma a permitir o ajustamento da dose. Os níveis leucocitários devem ser medidos 5-6 horas após a administração e verificados frequentemente aquando do início do tratamento, (por exemplo mensalmente) e todos os 3-4 meses quando a dose é estável.

- *Em crianças até 12 anos de idade*, a dosagem de CYSTAGON deve ser calculada com base na superfície corporal ($\text{g/m}^2/\text{dia}$). A dose recomendada é de $1,30 \text{ g/m}^2/\text{dia}$ de base livre dividida em 4 tomas diárias.
- *Em doentes com idade superior a 12 anos e com peso superior a 50 kg*, a dose recomendada de CYSTAGON é de 2 g/dia , distribuída em 4 tomas diárias.

Para evitar a intolerância as doses iniciais deverão ser de 1/4 a 1/6 da dose de manutenção prevista, aumentando progressivamente durante 4 a 6 semanas. A dose deve ser aumentada se a tolerância for adequada e se o nível de cistina leucocitária se mantiver $>1 \text{ nmol hemicistina/mg}$ de proteína. A dose máxima de CYSTAGON utilizada nos ensaios clínicos foi de $1,95 \text{ g/m}^2/\text{dia}$.

A utilização de doses superiores a $1,95 \text{ g/m}^2/\text{dia}$ não é recomendada (ver secção 4.4).

A tolerância digestiva da cisteamina é melhorada quando o medicamento é tomado a seguir ou junto com a comida.

Em crianças em risco de aspiração, com idade igual ou inferior a 6 anos, as cápsulas duras devem ser abertas e o conteúdo misturado com os alimentos. A experiência sugere que os alimentos tais como o leite, as batatas e outros produtos à base de amido, parecem ser apropriados para misturar com o pó.

Contudo, as bebidas ácidas, como por exemplo sumo de laranja devem ser, em geral, evitadas pois não se misturam de forma adequada ao pó podendo provocar a sua precipitação.

Doentes em diálise ou pós-transplante:

A experiência demonstrou que algumas formas de cisteamina são menos toleradas (ou seja, provocam mais acontecimentos adversos) nos doentes em diálise. Recomenda-se uma monitorização rigorosa dos níveis leucocitários de cistina nestes doentes.

Doentes com insuficiência hepática:

Normalmente não são necessários ajustamentos da dose; contudo, os níveis de cistina leucocitária devem ser monitorizados.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

O uso de CYSTAGON está contra-indicado durante o aleitamento. CYSTAGON não deve ser utilizado durante a gravidez, sobretudo durante o primeiro trimestre, a menos que tal seja claramente necessário (ver a secções 4.6. e 5.3), uma vez que se verificou ser teratogénico em animais.

O CYSTAGON está contra-indicado nos doentes que desenvolveram uma hipersensibilidade à penicilamina.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O tratamento com CYSTAGON deve ser iniciado de imediato após confirmação do diagnóstico de cistinose nefropática, para proporcionar o máximo benefício.

A cistinose nefropática deve ter sido diagnosticada através dos sinais clínicos e estudo bioquímico (medida da cistina leucocitária).

Foram relatados casos de síndrome do tipo Ehlers-Danlos e perturbações vasculares nos cotovelos de crianças tratadas com doses elevadas de diversas preparações de cisteamina (cloridrato de cisteamina, cistamina ou bitartrato de cisteamina) na maior parte das vezes acima da dose máxima de 1,95 g/m²/dia. Estas lesões cutâneas estavam associadas a proliferação vascular, estrias cutâneas e lesões ósseas.

Recomenda-se, desta forma, a monitorização regular da pele ponderando a hipótese de exame radiográfico quando necessário. Deve também ser aconselhado o auto-exame da pele pelo doente ou pelos seus pais. Caso apareça qualquer anomalia cutânea ou óssea similar, recomenda-se a diminuição da dose de CYSTAGON.

A utilização de doses superiores a 1,95 g/m²/dia não é recomendada (ver secções 4.2 e 4.8).

Recomenda-se uma monitorização regular do número de glóbulos vermelhos.

Observou-se que a administração da cisteamina por via oral não evita o depósito ocular de cristais de cisteamina. Por conseguinte, quando a solução oftálmica de cisteamina é usada com este propósito, a sua utilização deve prosseguir.

Ao contrário da fosfocisteamina, CYSTAGON não contém fosfatos. A maioria dos doentes já estarão a receber suplementos de fosfato e a dose dos mesmos poderá necessitar alteração se a fosfocisteamina for substituída pelo CYSTAGON.

Não devem ser administradas cápsulas duras inteiras de CYSTAGON às crianças com idade inferior a aproximadamente 6 anos, devido ao risco de aspiração: (ver secção 4.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Não foram estudadas as interações medicamentosas. CYSTAGON pode ser administrado simultaneamente com suplementos de electrólitos e minerais necessários no tratamento do síndrome de Fanconi, assim como vitamina D e hormona tiroideia.

Em alguns doentes utilizou-se simultaneamente CYSTAGON com indometacina. Em doentes submetidos a transplante renal, foram utilizados tratamentos anti-rejeição concomitantemente com a cisteamina.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados suficientes sobre a utilização de bitartrato de cisteamina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, incluindo teratogénese (ver secção 5.3).

Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Desconhece-se também qual a consequência de uma cistinose não tratada durante a gravidez.

Por isso, CYSTAGON não deve ser utilizado durante a gravidez, sobretudo durante o primeiro trimestre, a menos que tal seja claramente necessário.

Se a gravidez estiver diagnosticada ou for planeada, o tratamento deverá ser cuidadosamente reconsiderado e a doente deverá ser informada acerca do possível risco teratogénico da cisteamina.

Desconhece-se se CYSTAGON é excretado no leite humano. No entanto, perante os resultados dos estudos realizados em modelos animais de mães a amamentar e recém-nascidos (ver secção 5.3), o aleitamento está contra-indicado nas mulheres sob tratamento com CYSTAGON.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Os efeitos de CYSTAGON sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados.

O CYSTAGON pode provocar sonolência. Quando se inicia o tratamento, os doentes não devem efectuar actividades potencialmente perigosas, até se conhecer melhor os efeitos do medicamento em cada indivíduo.

4.8 Efeitos indesejáveis

Aproximadamente 35% dos doentes poderão experimentar efeitos indesejáveis. Estes envolvem essencialmente os sistemas gastrointestinal e nervoso central. Se estes efeitos surgirem no início da terapêutica com cisteamina, a suspensão temporária do tratamento e a sua reintrodução gradual podem melhorar eficazmente a tolerância.

As reacções adversas são enumeradas a seguir, por classe de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Exames complementares de diagnóstico	<i>Frequente:</i> Anomalias nas análises da função hepática
Doenças do sangue e sistema linfático	<i>Pouco frequente:</i> Leucopenia
Doenças do sistema nervoso	<i>Frequentes:</i> Cefaleia, encefalopatia <i>Pouco frequentes:</i> Sonolência, convulsões

Doenças gastrointestinais	<i>Muito frequentes:</i> Vômitos, náuseas, diarreia <i>Frequentes:</i> Dor abdominal, mau hálito, dispepsia, gastrite <i>Pouco frequente:</i> Úlcera gastrointestinal
Doenças renais e urinárias	<i>Pouco frequente:</i> Síndrome nefrótica
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<i>Frequentes:</i> Odor cutâneo anormal, erupção cutânea <i>Pouco frequentes:</i> Alterações de cor do cabelo, estrias cutâneas, fragilidade cutânea (pseudotumor moluscóide nos cotovelos)
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<i>Pouco frequentes:</i> hiperextensão das articulações, dores nas pernas, joelho valgo, osteopenia, fratura compressiva, escoliose.
Doenças do metabolismo e da nutrição	<i>Muito frequente:</i> Anorexia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<i>Muito frequentes:</i> Letargia, piroxia <i>Frequente:</i> Astenia
Doenças do sistema imunitário	<i>Pouco frequente:</i> Reação anafilática
Perturbações do foro psiquiátrico	<i>Pouco frequentes:</i> Nervosismo, alucinações

Casos de síndrome nefrótica foram descritos no prazo de 6 meses após início do tratamento, com recuperação progressiva após interrupção do mesmo. Nalguns casos, o exame histológico revelou glomerulonefrite membranosa do aloenxerto renal e hipersensibilidade intersticial.

Foram notificados casos de síndrome do tipo Ehlers-Danlos e perturbações vasculares nos cotovelos de crianças tratadas cronicamente com doses elevadas de diversas preparações de cisteamina (cloridrato de cisteamina, cistamina ou bitartrato de cisteamina) na maior parte das vezes acima da dose máxima de 1,95 g/m²/dia..

Em alguns casos, estas lesões cutâneas foram associadas a proliferação vascular, estrias cutâneas e lesões ósseas inicialmente observadas num exame radiográfico. As afecções ósseas relatadas foram joelho valgo, dores nas pernas, hiperextensão das articulações, osteopenia, fraturas compressivas e escoliose.

Nos casos em que foi realizado um exame histopatológico da pele, os resultados sugeriram angioendoteliomatose.

Um dos doentes veio posteriormente a falecer de isquemia cerebral aguda com vasculopatia pronunciada.

Em alguns doentes, as lesões cutâneas nos cotovelos regrediram após a redução da dose de CYSTAGON. Foi proposto um mecanismo de acção para a cisteamina por interferência nas ligações cruzadas das fibras de colagénio (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

Uma sobredosagem de cisteamina pode causar letargia progressiva.

No caso de se verificar sobredosagem, o sistema respiratório e cardiovascular devem ser mantidos adequadamente. Não se conhece um antídoto específico. Desconhece-se se a cisteamina é eliminada através de hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Produto do tracto alimentar e do metabolismo, ATC código: A16AA04.

Os indivíduos normais e os sujeitos heterozigóticos para a cistinose apresentam níveis leucocitários de cistina $< 0,2$, e habitualmente inferiores a 1 nmol hemocistina/mg de proteína respectivamente. Os indivíduos com cistinose nefropática apresentam uma elevação da cistina leucocitária superior a 2 nmol hemicistina/mg de proteína.

A cisteamina reage com a cistina para formar um dissulfureto misto de cisteamina e cisteína. O dissulfureto misto é então removido dos lisosomas pelo sistema intacto de transporte de lisina. A redução nos níveis leucocitários de cistina está relacionado com a concentração de cisteamina no plasma, no período de seis horas após administração de CYSTAGON.

O nível leucocitário de cistina atinge o seu mínimo (valor médio \pm dp: $1,8 \pm 0,8$ horas) ligeiramente mais tarde do que o pico de concentração de cisteamina no plasma (valor médio \pm dp: $1,4 \pm 0,4$ horas) e regressa ao seu nível basal quando a concentração plasmática de cisteamina diminui, 6 horas após a dose.

Num estudo clínico, a concentração basal de cistina leucocitária era de 3,73 (limites 0,13 a 19,8) nmol hemi cistina/mg de proteína com doses de cisteamina compreendidas entre 1,3 a 1,95 g/m²/dia.

Num estudo anterior trataram-se 94 crianças com cistinose nefropática, com doses crescentes de cisteamina de forma a atingir concentrações leucocitárias de cistina inferiores a 2 nmol hemicistina/mg de proteína 5 a 6 horas após administração, comparando-se a sua evolução com um grupo de controlo histórico de 17 crianças tratadas com placebo. Os principais parâmetros de eficácia foram a creatinina plasmática e o cálculo da clearance de creatinina assim como o crescimento (altura). A concentração média da cistina leucocitária conseguida durante o tratamento foi de $1,7 \pm 0,2$ nmol hemicistina/mg de proteína. A função glomerular manteve-se ao longo do tempo entre os doentes do grupo cisteamina. Inversamente, nos doentes do grupo placebo produziu-se um aumento progressivo da creatinina sérica. Doentes sujeitos ao tratamento mantiveram o crescimento comparativamente a doentes não tratados. No entanto, a velocidade de crescimento não aumentou o suficiente de forma a permitir que os doentes atingissem a norma relativa à idade. A função tubular renal não foi afectada pelo tratamento. Dois outros estudos apresentaram resultados similares.

Em todos os estudos, observou-se que os doentes respondiam melhor quando o tratamento era iniciado numa idade precoce e com uma boa função renal.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

No seguimento de uma única dose oral de bitartrato de cisteamina, equivalente a 1,05 g de base livre de cisteamina, em voluntários saudáveis, os valores médios (\pm dp) até obtenção do pico e a concentração máxima no plasma são de 1,4 (\pm 0,5) horas e 4,0 (\pm 1,0) μ g/ml, respectivamente. Nos doentes em fase estacionária, estes valores eram de 1,4 (\pm 0,4) horas e 2,6 (\pm 0,9) μ g/ml, respectivamente, após uma dose entre 225 e 550 mg.

O bitartrato de cisteamina (CYSTAGON) é bioequivalente ao cloridrato de cisteamina e fosfocisteamina.

A ligação da cisteamina a proteínas plasmáticas *in vitro*, essencialmente à albumina, é independente da concentração plasmática da substância dentro dos limites terapêuticos, com um valor médio (\pm dp) de 54,1 % (\pm 1,5). A ligação a proteínas plasmáticas em doentes em fase estacionária é semelhante: 53,1% (\pm 3,6) e 51,1 % (\pm 4,5) a 1,5 e 6 horas após administração da dose, respectivamente.

Num estudo farmacocinético realizado em 24 voluntários saudáveis, com a duração de 24 horas, a estimativa média (\pm dp) para a semi-vida terminal de eliminação foi de 4,8 (\pm 1,8) horas.

A eliminação de cisteamina inalterada na urina revelou situar-se entre 0,3 % e 1,7 % da dose diária total em quatro doentes; o grosso da cisteamina é excretado sob a forma de sulfato.

Dados muito limitados sugerem que os parâmetros farmacocinéticos da cisteamina podem não se alterar significativamente em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada. Não dispomos de dados relativos aos doentes com insuficiência renal grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram realizados estudos de genotoxicidade: embora nos estudos publicados em que se utilizou cisteamina tenha sido descrita indução de aberrações cromossómicas na cultura de linhas de células eucarióticas, os estudos específicos com bitartrato de cisteamina não revelaram quaisquer efeitos mutagénicos no teste de Ames, nem qualquer efeito clastogénico no teste micronuclear de ratinho.

Estudos sobre a reprodução mostraram a existência de efeitos embriofetotóxicos (reabsorções e perdas pós-implante) em ratos com doses de 100 mg/kg/dia e em coelhos que receberam uma dose de cisteamina de 50 mg/kg/dia. Foram descritos efeitos teratogénicos em ratos, após administração de cisteamina durante o período de organogénese, à dose de 100 mg/kg/dia. Esta dose é equivalente a 0,6 g/m²/dia no rato, o que corresponde a menos da metade da dose de manutenção de cistiamina clinicamente recomendada, ou seja, 1,30 g/m²/dia. Observou-se uma redução da fertilidade nos ratos à dose de 375 mg/kg/dia, uma dose à qual se regista um atraso ponderal significativo. À mesma dose, o aumento de peso e a sobrevivência da progenitura durante o aleitamento sofreu igualmente uma redução. A cisteamina em doses elevadas afecta a capacidade de aleitamento das mães para alimentarem as suas crias. Doses únicas da substância inibem a secreção de prolactina em animais. A administração de cisteamina em ratos recém-nascidos induziu cataratas.

Doses elevadas de cisteamina, tanto por via oral como parentérica, produzem úlceras duodenais em ratos e ratinhos mas não em macacos. A administração experimental do fármaco provoca uma depleção de somatostatina em diversas espécies animais. Desconhecem-se as suas consequências no uso clínico do fármaco.

Não foram conduzidos estudos carcinogénicos com o CYSTAGON.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:
celulose microcristalina,
amido prégelatinizado,
estearato de magnésio/ sulfato laurílico de sódio,
dióxido de silício coloidal,
croscarmelose sódica
Invólucro da cápsula:
gelatina,
dióxido de titânio

corante preto nas cápsulas duras contém E172.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Manter o recipiente bem fechado para proteger da luz e da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos HDPE com 100 e 500 cápsulas duras. Dentro do frasco encontra-se uma unidade dessecante contendo carvão preto activado e grão de gel de sílica.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não aplicável

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
França

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/039/003 (frascos de 100 cápsulas duras), EU/1/97/039/004 (frascos de 500 cápsulas duras).

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização de introdução no mercado: 23 Junho 1997.

Data de última renovação: 23 Junho 2007.

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia do Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO
RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO**

A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
França

ou

Orphan Europe SARL
Eco River Parc
30, rue des Peupliers
F-92000 Nanterre
França

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica restrita (ver anexo I: resumo das características do medicamento, secção 4.2).

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR CYSTAGON 50 mg x 100 cápsulas duras
EMBALAGEM EXTERIOR CYSTAGON 50 mg x 500 cápsulas duras

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

CYSTAGON 50 mg cápsulas duras
Cisteamina

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contém 50 mg de cisteamina (na forma de bitartrato de mercaptamina)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

100 cápsulas duras (com um dessecante incluído no frasco)
500 cápsulas duras (com um dessecante incluído no frasco)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {mês/ano}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Manter o recipiente bem fechado para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/039/001 – 100 cápsulas duras
EU/1/97/039/002 – 500 cápsulas duras

13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote {número}

14. CLASSIFICAÇÃO GENERALE RELATIVA AO FORNECIMENTO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Cystagon 50 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR CYSTAGON 150 mg x 100 cápsulas duras
EMBALAGEM EXTERIOR CYSTAGON 150 mg x 500 cápsulas duras

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

CYSTAGON 150 mg cápsulas duras
Cisteamina

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contém 150 mg de cisteamina (na forma de bitartrato de mercaptamina)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

100 cápsulas duras (com um dessecante incluído no frasco)
500 cápsulas duras (com um dessecante incluído no frasco)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {mês/ano}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Manter o recipiente bem fechado para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/039/003 – 100 cápsulas duras
EU/1/97/039/004 – 500 cápsulas duras

13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote {número}

14. CLASSIFICAÇÃO GENERALE RELATIVA AO FORNECIMENTO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Cystagon 150 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR, NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO CYSTAGON 50 mg x 100 cápsulas duras
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO CYSTAGON 50 mg x 500 cápsulas duras

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

CYSTAGON 50 mg cápsulas duras
Cisteamina

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contém 50 mg de cisteamina (na forma de bitartrato de mercaptamina)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

100 cápsulas duras (com um dessecante incluído no frasco)
500 cápsulas duras (com um dessecante incluído no frasco)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP {mês/ano}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Manter o recipiente bem fechado para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/039/001 – 100 cápsulas duras
EU/1/97/039/002 – 500 cápsulas duras

13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote {número}

14. CLASSIFICAÇÃO GENERALE RELATIVA AO FORNECIMENTO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO CYSTAGON 150 mg x 100 cápsulas duras
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO CYSTAGON 150 mg x 500 cápsulas duras

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

CYSTAGON 150 mg cápsulas duras
Cisteamina

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contém 150 mg de cisteamina (na forma de bitartrato de mercaptamina)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

100 cápsulas duras (com um dessecante incluído no frasco)
500 cápsulas duras (com um dessecante incluído no frasco)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP {mês/ano}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Manter o recipiente bem fechado para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”
70, Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/97/039/003 – 100 cápsulas duras
EU/1/97/039/004 – 500 cápsulas duras

13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote {número}

14. CLASSIFICAÇÃO GENERALE RELATIVA AO FORNECIMENTO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

CYSTAGON 50 mg, Cápsulas Duras

CYSTAGON 150 mg, Cápsulas Duras

Bitartrato de cisteamina (bitartrato de mercaptamina)

Leia atentamente este folheto antes de utilizar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso tenha dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é o CYSTAGON e para que é utilizado
2. Antes de utilizar CYSTAGON
3. Como utilizar CYSTAGON
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar CYSTAGON
6. Outras informações

1. O QUE É O CYSTAGON E PARA QUE É UTILIZADO

A cistinose também designada por “cistinose nefropática” é uma doença metabólica caracterizada por uma acumulação anormal do aminoácido cistina em diversos órgãos do corpo como, por exemplo, rins, olhos, músculos, pâncreas e cérebro. A acumulação de cistina provoca danos nos rins e a excreção de quantidades excessivas de glicose, proteínas e electrólitos. Diferentes órgãos são afectados em diferentes idades.

CYSTAGON é receitado para controlar esta doença hereditária rara. CYSTAGON é um medicamento que reage com a cistina, para reduzir o seu nível dentro das células.

2. ANTES DE UTILIZAR CYSTAGON

Não utilize CYSTAGON:

- se você - ou o seu filho - tiverem alergia (hipersensibilidade) ao bitartrato de cisteamina, à penicilamina ou a qualquer outro componente de Cystagon.
- Se estiver grávida. Isto é particularmente relevante durante o primeiro trimestre
- se está em fase de aleitamento.

Tome especial cuidado com CYSTAGON:

- Quando a sua doença, ou a do seu filho, tiver sido confirmada por quantificação da cistina leucocitária, a terapêutica com CYSTAGON deve ser iniciada logo que possível.
- Foram relatados alguns casos de lesões cutâneas nos cotovelos sob a forma de pequenos nódulos duros em crianças tratadas com elevadas doses de diferentes preparações de cisteamina. Estas lesões estavam associadas a estrias cutâneas e a lesões ósseas, tais como fracturas e deformações ósseas, e com uma excessiva flexibilidade das articulações.

O seu médico pode requerer que sejam efectuados exames físicos e radiográficos regulares à pele e aos ossos para controlar os efeitos do medicamento. Recomenda-se o auto-exame da sua pele ou da

do seu filho. Caso apareça qualquer anomalia cutânea ou óssea, informe imediatamente o seu médico.

- O seu médico pode requerer a realização de um hemograma numa base regular.
- Não foi comprovado que o CYSTAGON possa impedir a acumulação de cristais de cistina no olho. Se tiver utilizado solução oftálmica de cisteamina para este fim, deve prosseguir com a utilização.
- Ao contrário da fosfocisteamina, outra substância activa próxima do bitartrato de cisteamina, CYSTAGON não contém fosfato. Pode estar já a tomar suplementos de fosfato, e a dose que precisa poderá ter de ser mudada quando o CYSTAGON for substituído por fosfocisteamina.
- Para evitar qualquer risco de aspiração para os pulmões, as cápsulas não devem ser administradas a crianças com idade inferior a aproximadamente 6 anos.

Utilizar CYSTAGON com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Utilizar CYSTAGON com alimentos e bebidas

Para as crianças de idade inferior a aproximadamente seis anos, a cápsula dura pode ser aberta e o seu conteúdo misturado com os alimentos (p.ex., leite, batatas ou alimentos à base de amido) ou misturado na fórmula. Não adicionar bebidas acidificantes, tais como o sumo de laranja. Consulte o médico para obter instruções completas.

Gravidez

Se está grávida não deve utilizar CYSTAGON. Contacte o seu médico se planear engravidar.

Aleitamento

CYSTAGON não pode ser utilizado durante a fase de aleitamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas:

O CYSTAGON pode causar uma ligeira sonolência. Ao iniciar o tratamento, você ou o seu filho devem abster-se de praticar quaisquer actividades potencialmente perigosas, até que os efeitos do medicamento sejam bem conhecidos.

3. COMO UTILIZAR CYSTAGON

Utilizar CYSTAGON sempre de acordo com as indicações do seu médico ou o do seu filho. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

A dose de CYSTAGON que lhe foi receitada a si ou ao seu filho dependerá do peso e da idade do doente.

Em crianças até 12 anos de idade a dose será baseada no tamanho do corpo (superfície corporal) sendo a dose habitual de 1,30 g/m² de superfície corporal por dia.

Em doentes com mais de 12 anos de idade e mais de 50 kg de peso, a dose habitual é de 2 g/dia.

Em qualquer dos casos a dose habitual não deverá exceder 1,95 g/m²/dia.

CYSTAGON deve ser tomado ou administrado apenas por via oral e seguindo exactamente as indicações do médico. Para que CYSTAGON actue correctamente, deve proceder do seguinte modo:

- Siga exactamente as instruções do seu médico. Não aumente nem reduza a quantidade de medicamento sem a aprovação do médico.
- Não é aconselhável dar cápsulas duras a crianças com menos de seis anos de idade, dado o risco de poderem engoli-las e sufocarem. No caso de crianças com idade inferior a seis anos, a cápsula dura pode ser aberta e o seu conteúdo misturado na comida (p. ex., leite, batatas ou alimentos contendo amido) ou misturado em farinhas. Não adicionar a bebidas acidificantes, tais como o sumo de laranja. Consulte o médico para obter instruções completas.

- O tratamento médico, no seu caso ou no do seu filho, pode incluir, para além do CYSTAGON, um ou mais suplementos para substituir electrólitos importantes que se perderam através dos rins. É importante tomar ou administrar estes suplementos exactamente conforme as instruções. Se omitir várias doses destes suplementos ou se sentir fraqueza ou sonolência, contacte o seu médico para obter instruções.
- São necessárias análises regulares ao sangue para medir a quantidade de cistina que se encontra nos glóbulos brancos, a fim de se poder determinar a dose correcta de CYSTAGON. Cabe ao seu médico determinar quando devem ser realizadas as análises ao sangue. São igualmente necessárias análises regulares ao sangue e à urina para determinar os níveis dos electrólitos mais importantes do organismo e também para o seu médico ajustar correctamente as doses a estes suplementos.

CYSTAGON deve ser tomado 4 vezes por dia, de 6 em 6 horas, preferencialmente durante ou após as refeições. É importante que as doses sejam o mais possível mantidas a estes intervalos de 6 horas.

O tratamento com CYSTAGON deve manter-se indefinidamente, segundo as instruções do médico.

Se utilizar mais CYSTAGON do que deveria:

Deve contactar imediatamente o seu médico, ou o do seu filho, ou o serviço de urgência do hospital, caso tenha tomado maior dose de medicamento do que a lhe foi receitada ou se desenvolver sonolência.

Caso se tenha esquecido de tomar CYSTAGON:

Se omitiu uma dose do medicamento, deverá tomá-la o mais brevemente possível. No entanto, se estiver a menos de duas horas da dose seguinte, deixe passar a dose em falta e regresse ao esquema posológico habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, CYSTAGON pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

CYSTAGON pode provocar sonolência ou uma certa redução da vigilância em certas pessoas. Procure saber como é que você ou o seu filho reagem a este medicamento, antes de empreender qualquer actividade que se possa tornar perigosa caso não esteja totalmente desperto.

Os efeitos secundários abaixo indicados foram comunicados da forma seguinte: muito frequentes (ocorrendo em pelo menos 1 em cada 10 doentes), frequentes (ocorrendo em pelo menos 1 em cada 100 doentes), pouco frequentes (ocorrendo em pelo menos 1 em cada 1.000 doentes), raros (ocorrendo em pelo menos 1 em cada 10.000 doentes) e muito raros (ocorrendo em pelo menos 1 em cada 100.000 doentes).

- Muito frequentes: vômitos, náuseas, diarreia, perda de apetite, febre e sensação de sonolência.
- Frequentes: dor ou desconforto abdominal, mau hálito e odor corporal desagradável, erupção cutânea, gastroenterite, fadiga, dor de cabeça, encefalopatia (afecção do cérebro) e anomalias nas análises de função hepática.
- Pouco frequentes: estrias cutâneas, lesões cutâneas (pequenos nódulos duros nos cotovelos), excessiva flexibilidade das articulações, dores nas pernas, fracturas ósseas, escoliose (desvio na coluna vertebral), fragilidade e deformações ósseas, descoloração do cabelo, reacção alérgica grave, sonolência, convulsões, nervosismo, alucinações, diminuição do número de glóbulos brancos, úlcera gastrintestinal com manifestações hemorrágicas no tracto digestivo e efeito sobre os rins, sob a forma de inchaço das mãos e pés e aumento de peso.

Uma vez que alguns destes efeitos secundários são considerados graves, contacte o seu médico, ou o do seu filho, para lhe indicar quais os seus sinais de advertência.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR CYSTAGON

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize após o prazo de validade impresso no rótulo. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C. Manter o recipiente bem fechado para proteger da luz e da humidade.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES*

Qual a composição de CYSTAGON

- A substância activa é bitartrato de cisteamina (bitartrato de mercaptamina). Cada cápsula dura de CYSTAGON 50 mg contém 50 mg de cisteamina (na forma de bitartrato de mercaptamina). Cada cápsula dura de CYSTAGON 150 mg contém 150 mg de cisteamina (na forma de bitartrato de mercaptamina).
- Os outros componentes são celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio/ sulfato laurílico de sódio, dióxido de silício coloidal, croscarmelose sódica, gelatina, dióxido de titânio, corante preto nas cápsulas duras (E172).

Qual o aspecto de CYSTAGON e conteúdo da embalagem

Cápsulas Duras

- Cystagon 50 mg: cápsulas duras brancas, opacas com as inscrições CYSTA 50 no corpo e MYLAN na tampa. Frascos de 100 e 500 cápsulas duras. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

- Cystagon 150 mg: cápsulas duras brancas, opacas com as inscrições CYSTAGON 150 no corpo e MYLAN na tampa. Frascos de 100 e 500 cápsulas duras. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado Orphan Europe SARL

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

França

Fabricante

Orphan Europe SARL

Immeuble “Le Wilson”

70, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

França

ou

Orphan Europe SARL

Eco River Parc

30, rue des Peupliers

F-92000 Nanterre

França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien

Orphan Europe Benelux
Koning Albert I laan 48 bus 3
BE-1780 Wemmel (Brussels)
Tél/Tel: +32 2 46101 36

България

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Германия
Tel: +49 731 140 554 0

Česká republika

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Německo
Tel: +49 731 140 554 0

Danmark

Orphan Europe AB
Isafjordsgatan 30C, plan 3
S-164 40 Kista
Sverige
Tlf : +46 8 545 80 230

Deutschland

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Tel: +49 731 140 554 0

Eesti

Orphan Europe AB
Isafjordsgatan 30C, plan 3
S-164 40 Kista
Rootsi
Tel: + 46 8 545 80 230

Ελλάδα

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”
70 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Γαλλία
Τηλ: +33 1 47 73 64 58

Lietuva

Orphan Europe AB
Isafjordsgatan 30C, plan 3
S-164 40 Kista
Švedija
Tel: + 46 8 545 80 230

Luxembourg/Luxemburg

Orphan Europe Benelux
Koning Albert I laan 48 bus 3
BE-1780 Wemmel (Brussels)
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Magyarország

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Németország
Tel: +49 731 140 554 0

Malta

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”
70 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Franza
Tel: +33 1 47 73 64 58

Nederland

Orphan Europe Benelux
Koning Albert I laan 48 bus 3
BE-1780 Wemmel (Brussels)
België
Tel: +32 2 46101 36

Norge

Orphan Europe AB
Isafjordsgatan 30C, plan 3
S-164 40 Kista
Sverige
Tlf : +46 8 545 80 230

Österreich

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Deutschland
Tel: +49 731 140 554 0

España

Orphan Europe, S.L.
C/ Isla de la Palma, 37, 2^a planta
E-28700 San Sebastián de los Reyes, Madrid
Tel: + 34 91 659 28 90

France

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”
70 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Hrvatska

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”
70 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francuska
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Ireland

Orphan Europe (UK) Ltd.
Isis House, 43 Station road
Henley-on-Thames
Oxfordshire RG9 1AT – UK
United Kingdom
Tel: +44 1491 414333

Ísland

Orphan Europe AB
Isafjordsgatan 30C, plan 3
S-164 40 Kista
Svíþjóð
Simi:+46 8 545 80 230

Italia

Orphan Europe (Italy) Srl
Via Marostica, 1
I-20146 Milano
Tel: +39 02 487 87 173

Κύπρος

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”
70 avenue du Général de Gaulle
F – 92800 Puteaux
Γαλλία
Τηλ : +33 1 47 73 64 58

Polska

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Niemcy
Tel: +49 731 140 554 0

Portugal

Orphan Europe, S.L.
C/ Isla de la Palma, 37, 2^a planta
E-28700 San Sebastián de los Reyes, Madrid
Espanha
Tel: +34 91 659 28 90

România

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Germania
Tel: +49 731 140 554 0

Slovenija

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Nemčija
Tel: +49 731 140 554 0

Slovenská republika

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Nemecko
Tel: +49 731 140 554 0

Suomi/Finland

Orphan Europe AB
Isafjordsgatan 30C, plan 3
S-164 40 Kista
Sverige
Puh/Tel : +46 8 545 80 230

Sverige

Orphan Europe AB
Isafjordsgatan 30C, plan 3
S-164 40 Kista
Tel : +46 8 545 80 230

Latvija

Orphan Europe AB
Isafjordsgatan 30C, plan 3
S-164 40 Kista
Zviedrija
Tel: + 46 8 545 80 230

United Kingdom

Orphan Europe (UK) Ltd.
Isis House, 43 Station road
Henley-on-Thames
Oxfordshire RG9 1AT - UK
Tel: +44 (0)1491 414333

Este folheto foi revisto pela última vez em