

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CYSTAGON 50 mg cápsulas duras

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 50 mg de cisteamina (en forma de bitartrato de mercaptamina).

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas duras opacas blancas con las leyendas CYSTA 50 en el cuerpo y MYLAN en la cápsula de cierre.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

CYSTAGON está indicado en el tratamiento de la cistinosis nefropática demostrada. La cisteamina disminuye la acumulación de cistina en determinadas células (leucocitos, músculos y células hepáticas) de los pacientes con cistinosis nefropática y, cuando el tratamiento se instaure precozmente, retrasa el desarrollo de la insuficiencia renal.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con CYSTAGON debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la cistinosis.

El objetivo del tratamiento es mantener los niveles de cistina leucocitaria por debajo de 1 nmol hemicistina/mg. de proteína. Por lo tanto, deben vigilarse las concentraciones de cistina en los leucocitos para determinar la pauta de dosificación adecuada. Los niveles leucocitarios deben medirse de 5 a 6 horas después de la administración de la dosis. Estos niveles deben comprobarse frecuentemente al inicio del tratamiento (p. ej., mensualmente) y cada 3-4 meses cuando se alcance una dosis estable.

- *En los niños de hasta 12 años de edad*, la pauta posológica de CYSTAGON deberá ajustarse en función del área de superficie corporal ( $\text{g/m}^2/\text{día}$ ). La dosis recomendada de CYSTAGON es de  $1,30 \text{ g/m}^2/\text{día}$  de base libre dividida en cuatro tomas al día.
- *En los pacientes mayores de 12 años y con un peso superior a 50 kg*, la dosis recomendada de CYSTAGON es de  $2 \text{ g/día}$  dividida en cuatro tomas al día.

Para evitar intolerancias, las dosis iniciales deben consistir en 1/4 a 1/6 de la dosis de mantenimiento prevista y aumentarse progresivamente durante un periodo de tiempo entre 4 y 6 semanas. La dosis debe aumentarse si la tolerancia es adecuada y si el nivel de cistina leucocitaria permanece  $> 1 \text{ nmol hemicistina/mg}$  de proteína; la dosis máxima de CYSTAGON empleada en los ensayos clínicos fue de  $1,95 \text{ g/m}^2/\text{día}$ .

No está recomendado el uso de dosis superiores a  $1,95 \text{ g/m}^2/\text{día}$  (ver sección 4.4).

La tolerabilidad digestiva de la cisteamina mejora cuando el medicamento se administra con las comidas o inmediatamente después.

En los niños que no pueden tragar las cápsulas duras, de edad inferior o igual a 6 años, es posible abrir las cápsulas duras y esparcir su contenido sobre los alimentos. La experiencia indica que los alimentos tales como la leche, las patatas y otros alimentos con almidón parecen ser los apropiados para mezclar con el polvo. En general deben evitarse las bebidas ácidas tales como el zumo de naranja, ya que el polvo no se mezcla bien y tiende a precipitarse.

*Pacientes dializados o trasplantados:*

Ocasionalmente se ha observado que otras formas de cisteamina son peor toleradas en los pacientes dializados (es decir, producen más efectos adversos) Se recomienda una monitorización estricta de los niveles de cistina leucocitaria en estos pacientes.

*Pacientes con insuficiencia hepática:*

Por lo general no se requiere ajuste de dosis; sin embargo, deben monitorizar los niveles de cistina leucocitaria

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

CYSTAGON está contraindicado durante la lactancia. CYSTAGON no debe utilizarse durante el embarazo salvo que sea claramente necesario, especialmente durante el primer trimestre, ya que es teratogénico en animales.

(ver sección 4.6 y sección 5.3).

CYSTAGON está contraindicado en los pacientes que hayan presentado hipersensibilidad a la penicilamina.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Para obtener el máximo beneficio, la terapia con CYSTAGON debe iniciarse rápidamente tras la confirmación del diagnóstico de cistinosis nefropática. .

La cistinosis nefropática debe haber sido diagnosticada mediante tanto exploraciones clínicas como evaluaciones bioquímicas (mediciones del nivel de cistina leucocitaria).

Se han comunicado casos de síndrome tipo Ehlers-Danlos, y trastornos vasculares fundamentalmente en codos, en niños tratados con dosis altas de diversos preparados de cisteamina (clorhidrato de cisteamina o cistamina o bitartrato de cisteamina) mayoritariamente por encima de la dosis máxima de 1,95 g/m<sup>2</sup>/día. Estas lesiones cutáneas estaban asociadas con proliferación vascular, estrías en la piel y lesiones.

Por lo tanto, se recomienda vigilar de forma periódica la piel y realizar exámenes radiográficos óseos según proceda. Además, deberá aconsejarse la autoexploración de la piel por parte del paciente o de los padres. En caso de aparecer alguna anomalía cutánea u ósea similar, se recomienda disminuir la dosis de CYSTAGON.

No está recomendado el uso de dosis superiores a 1,95 g/m<sup>2</sup>/día (ver secciones 4.2 y 4.8).

También se recomienda una vigilancia periódica del recuento de eritrocitos.

Se ha observado que la cisteamina oral no previene el depósito ocular de cristales de cistina; por consiguiente, cuando se utilice una solución oftálmica de cisteamina para este fin, debe continuarse su utilización.

Al contrario que la fosfocisteamina, CYSTAGON no contiene fosfatos. La mayoría de los pacientes estarán ya recibiendo suplementos de fosfato y la dosis de los mismos es probable que tenga que modificarse cuando se sustituya CYSTAGON por fosfocisteamina.

No deben administrarse las cápsulas duras cerradas de CYSTAGON a los niños menores de 6 años, debido al riesgo de aspiración (ver sección 4.2).

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

CYSTAGON puede administrarse junto con los suplementos de electrolitos y de minerales necesarios en el tratamiento del síndrome de Fanconi, así como con vitamina D y hormonas tiroideas. La indometacina ha sido administrada concomitantemente con CYSTAGON en ciertos pacientes. En los pacientes sometidos a trasplante renal, se han utilizado tratamientos para prevenir el rechazo junto con la cisteamina.

#### 4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización del bitartrato de cisteamina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluida teratogénesis (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. Tampoco se conoce el efecto que produce la cistinosis no tratada sobre el embarazo

Por consiguiente, CYSTAGON no debe utilizarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, excepto si fuese claramente necesario.

Si se ha diagnosticado o se planea un embarazo, debe reconsiderarse cuidadosamente el tratamiento y se debe informar al paciente del posible riesgo teratogénico de la cisteamina.

Se desconoce si CYSTAGON se excreta en la leche humana. En todo caso, debido a los resultados de los estudios animales en madres en periodo de lactancia y neonatos (ver sección 5.3), el uso de CYSTAGON en las madres lactantes esta contraindicado.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de CYSTAGON sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

CYSTAGON puede provocar somnolencia. Cuando se inicie el tratamiento, los pacientes no deben realizar actividades potencialmente hasta que se conozcan los efectos del medicamento en cada individuo.

#### 4.8 Reacciones adversas

Es esperable que, aproximadamente el 35% de los pacientes tratados presenten reacciones adversas. Éstas afectan principalmente al aparato gastrointestinal y al sistema nervioso. Cuando estas reacciones se observen al comienzo del tratamiento, para mejorar la tolerabilidad se recomienda suspender temporalmente la administración del mismo y, posteriormente, reiniciarlo de forma progresiva.

Se han descrito las siguientes reacciones adversas, clasificadas por **órganos y sistemas** y por frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo frecuencia.

Exploraciones complementarias	<i>Frecuentes</i> : anomalías en las pruebas de la función hepática
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Poco frecuentes</i> : leucopenia
Trastornos del sistema nervioso	<i>Frecuentes</i> : cefalea, encefalopatía <i>Poco frecuentes</i> : somnolencia, convulsiones

Trastornos gastrointestinales	<i>Muy frecuentes:</i> vómitos, náuseas, diarrea <i>Frecuentes:</i> dolor abdominal, mal aliento, dispepsia, gastroenteritis <i>Poco frecuentes:</i> úlcera gastrointestinal
Trastornos renales y urinarios	<i>Poco frecuentes:</i> síndrome nefrótico
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Frecuentes:</i> olor cutáneo desagradable, erupción <i>Poco frecuentes:</i> cambio de coloración del cabello, estrías en la piel, piel frágil (pseudotumor moluscoide en los codos)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Poco frecuentes:</i> hiperlaxitud articular, dolor de pierna, rodilla valga, osteopenia, aplastamiento vertebral, escoliosis.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Muy frecuentes:</i> anorexia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Muy frecuentes:</i> letargia, fiebre <i>Frecuentes:</i> astenia
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Poco frecuentes:</i> reacción anafiláctica
Trastornos psiquiátricos	<i>Poco frecuentes:</i> nerviosismo, alucinaciones

Se han descrito casos de síndrome nefrótico en los 6 meses siguientes al comienzo del tratamiento con recuperación progresiva tras la suspensión del mismo. En algunos casos, la histología mostró una glomerulonefritis membranosa en un riñón trasplantado y nefritis intersticial de hipersensibilidad.

Se han notificado casos de síndrome tipo Ehlers-Danlos y trastornos vasculares fundamentalmente en los codos de niños tratados de forma crónica con altas dosis de diversos preparados de cisteamina (clorhidrato de cisteamina o cistamina o bitartrato de cisteamina) la mayoría por encima de la dosis máxima de 1,95 g/m<sup>2</sup>/día.

En algunos casos, estas lesiones cutáneas estaban asociadas con proliferación vascular, estrías en la piel y trastornos óseos observados por primera vez durante un examen radiográfico. Los trastornos óseos que se comunicaron fueron rodilla valga, dolor de pierna e hiperlaxitud articular, osteopenia, aplastamiento vertebral y escoliosis.

En los casos en los que se realizó un estudio histopatológico de la piel, los resultados sugirieron angioendoteliomatosis.

Un paciente murió posteriormente de isquemia cerebral aguda con una importante vasculopatía.

En algunos pacientes, las lesiones cutáneas en los codos remitieron después de reducir la dosis de CYSTAGON.

Se ha postulado que el mecanismo de acción de la cisteamina puede interferir en los enlaces cruzados de las fibras de colágeno (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## 4.9 Sobredosis

Una sobredosificación de cisteamina puede provocar un letargo progresivo.

En el caso de sobredosificación, deberán mantenerse adecuadamente el sistema respiratorio y el sistema cardiovascular. No existe antídoto específico. Se desconoce si la cisteamina se elimina mediante hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Producto del tracto alimentario y del metabolismo, Código ATC: A16AA04.

Los individuos normales y las personas heterocigotas para la cistinosis presentan niveles leucocitarios de cistina  $< 0,2$  y habitualmente inferiores a  $1 \text{ nmol hemicistina/mg}$  de proteína, respectivamente. Los individuos con cistinosis nefropática presentan una elevación de la cistina leucocitaria por encima de  $2 \text{ nmol hemicistina/mg}$  de proteína.

La cisteamina reacciona con la cistina dando lugar a una mezcla de disulfuro de cisteamina y cisteína, además de cisteína. La mezcla de disulfuro es luego extraída de los lisosomas mediante un sistema transportador de lisina intacto. La disminución de los niveles de cistina leucocitaria se correlaciona con la concentración plasmática de cisteamina durante las seis horas siguientes a la administración de CYSTAGON.

El nivel de cistina leucocitaria alcanza su valor mínimo (media ( $\pm$  DE)  $1,8 \pm 0,8$  horas) poco tiempo después de alcanzarse la concentración plasmática máxima de cisteamina (media ( $\pm$  DE)  $1,4 \pm 0,4$  horas) y recupera su valor basal cuando la concentración plasmática de cisteamina disminuye 6 horas después de la dosis.

En un ensayo clínico, la concentración basal de cistina leucocitaria era de  $3,73$  (límites  $0,13$  a  $19,8$ )  $\text{nmol hemicistina/mg}$  de proteína, y se mantuvo cerca de  $1 \text{ nmol hemicistina/mg}$  de proteína, con dosis de cisteamina comprendidas entre  $1,3$  y  $1,95 \text{ g/m}^2/\text{día}$ . En un ensayo anterior se trataron  $94$  niños con cistinosis nefropática mediante dosis crecientes de cisteamina hasta alcanzar concentraciones leucocitarias de cistina inferiores a  $2 \text{ nmol hemicistina/mg}$  de proteína,  $5$  a  $6$  horas después de la administración, y se comparó su evolución con un grupo histórico de control de  $17$  niños tratados con placebo. Las variables primarias de eficacia fueron la creatinina plasmática, el aclaramiento calculado de la creatinina y el crecimiento (talla). La concentración promedio de cistina leucocitaria conseguida durante el tratamiento fue de  $1,7 \pm 0,2 \text{ nmol hemicistina/mg}$  de proteína. La función glomerular se mantuvo a lo largo del tiempo en los pacientes del grupo cisteamina. Al contrario, en los pacientes del grupo placebo se produjo un aumento gradual de la creatinina plasmática. Los pacientes tratados presentaron un crecimiento sostenido en comparación con los pacientes no tratados, aunque la rapidez del crecimiento no aumentó lo suficiente como para permitir que los pacientes alcanzaran el nivel normal para su edad. La función tubular renal no se vio afectada por el tratamiento. Otros dos estudios han mostrado resultados similares.

En todos los estudios se observó que los pacientes respondían mejor si el tratamiento se iniciaba a una edad precoz y en pacientes que presentaban una función renal adecuada.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de una dosis oral única de bitartrato de cisteamina equivalente a  $1,05 \text{ g}$  de base libre de cisteamina en voluntarios sanos, las medias ( $\pm$  DE) del tiempo hasta la concentración máxima y de la concentración plasmática máxima son de  $1,4 (\pm 0,5)$  horas y  $4,0 (\pm 1,0) \mu\text{g/ml}$ , respectivamente. En pacientes en estado estacionario, estos valores son de  $1,4 (\pm 0,4)$  horas y  $2,6 (\pm 0,9) \mu\text{g/ml}$ , respectivamente, después de un rango de dosis entre  $225$  y  $550 \text{ mg}$ .

El bitartrato de cisteamina (CYSTAGON) es bioequivalente al clorhidrato de cisteamina y a la fosfocisteamina.

La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* de la cisteamina, mayoritariamente a albúmina, es independiente de la concentración plasmática del fármaco en el rango terapéutico, con un valor medio ( $\pm$  DE) del  $54,1\%$  ( $\pm 1,5$ ). La unión a proteínas plasmáticas en pacientes en estado estacionario es similar:  $53,1\%$  ( $\pm 3,6$ ) y  $51,1\%$  ( $\pm 4,5$ )  $1,5$  y  $6$  horas después de la dosis, respectivamente.

En un estudio farmacocinético realizado en 24 voluntarios sanos durante un total de 24 horas, la estimación media ( $\pm$  DE) de la semivida terminal de eliminación fue de 4,8 ( $\pm$  1,8) horas.

Se ha observado que la eliminación de cisteamina no metabolizada en la orina varió entre el 0,3% y el 1,7% de la dosis diaria total en cuatro pacientes; la mayor parte de la cisteamina se excreta en forma de sulfato.

Datos muy limitados indican que es posible que los parámetros cinéticos de la cisteamina no se modifiquen significativamente en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No se dispone de información sobre los pacientes con insuficiencia renal grave.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Se han realizado estudios de genotoxicidad: aunque en los estudios publicados en que se utilizó cisteamina se ha notificado la inducción de aberraciones cromosómicas en líneas de células eucarióticas, los ensayos específicos con bitartrato de cisteamina no muestran ningún efecto mutagénico en el test de Ames ni ningún efecto clastogénico en el test de micronúcleos en ratón.

Los estudios de reproducción han mostrado la existencia de embriofetotoxicidad (resorciones y pérdidas post-implantación) en ratas con dosis de 100 mg/kg/día y en conejos con dosis de 50 mg/kg/día. Se han descrito efectos teratógenos en ratas con la administración de cisteamina durante el período de organogénesis con dosis de 100 mg/kg/día. Esta dosis equivale a 0,6 g/m<sup>2</sup>/día en la rata, menos de la mitad de la dosis de mantenimiento clínico recomendada de cisteamina, 1,30 g/m<sup>2</sup>/día. Se observó una reducción de la fertilidad en ratas con la dosis de 375 mg/kg/día, con la que se produjo un retardo del aumento de peso. Con esta dosis también disminuyeron el aumento de peso y la supervivencia de las crías durante la lactancia. Las dosis elevadas de cisteamina deterioran la capacidad de las madres lactantes para alimentar a sus crías. Dosis únicas del fármaco inhibieron la secreción de prolactina en animales. La administración de cisteamina a ratas neonatas indujo cataratas.

Las dosis altas de cisteamina, por vía oral o parenteral, producen úlceras duodenales en ratones y ratas, pero no en monos. La administración experimental del fármaco produce la disminución de la somatostatina en varias especies animales. Se desconocen las consecuencias de estos hechos en el uso clínico del fármaco.

No se han realizado estudios de carcinogénesis con CYSTAGON.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Contenido de las cápsulas:  
celulosa microcristalina,  
almidón pregelatinizado,  
estearato de magnesio/laurilsulfato sódico,  
dióxido de sílice coloidal,  
croscarmelosa sódica  
Cubierta de las cápsulas:  
gelatina,  
dióxido de titanio,

tinta negra en las cápsulas duras que contiene E172

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

2 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la luz y de la humedad.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frascos de HDPE con 100 y 500 cápsulas duras. En el frasco se incluye una unidad desecante que contiene carbón activado y gránulos de gel de sílice.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

No procede.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/97/039/001 (frasco con 100 cápsulas duras), EU/1/97/039/002 (frasco con 500 cápsulas duras)

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 23 junio 1997

Fecha de la última renovación: 23 junio 2007

## **10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CYSTAGON 150 mg cápsulas duras

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 150 mg de cisteamina (en forma de bitartrato de mercaptamina).

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas duras opacas blancas con las leyendas CYSTAGON 150 en el cuerpo y MYLAN en la cápsula de cierre.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

CYSTAGON está indicado en el tratamiento de la cistinosis nefropática demostrada. La cisteamina disminuye la acumulación de cistina en determinadas células (leucocitos, músculos y células hepáticas) de los pacientes con cistinosis nefropática y, cuando el tratamiento se instaura precozmente, retrasa el desarrollo de la insuficiencia renal.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con CYSTAGON debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la cistinosis.

El objetivo del tratamiento es mantener los niveles de cistina leucocitaria por debajo de 1 nmol hemicistina/mg. de proteína. Por lo tanto, deben vigilarse las concentraciones de cistina en los leucocitos para determinar la pauta de dosificación adecuada. Los niveles leucocitarios deben medirse de 5 a 6 horas después de la administración de la dosis. Estos niveles deben comprobarse frecuentemente al inicio del tratamiento (p. ej., mensualmente) y cada 3-4 meses cuando se alcance una dosis estable.

- *En los niños de hasta 12 años de edad*, la pauta posológica de CYSTAGON deberá ajustarse en función del área de superficie corporal ( $\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ ). La dosis recomendada de CYSTAGON es de  $1,30 \text{ g}/\text{m}^2/\text{día}$  de base libre dividida en cuatro tomas al día.
- *En los pacientes mayores de 12 años y con un peso superior a 50 kg*, la dosis recomendada de CYSTAGON es de  $2 \text{ g}/\text{día}$  dividida en cuatro tomas al día.

Para evitar intolerancias, las dosis iniciales deben consistir en 1/4 a 1/6 de la dosis de mantenimiento prevista, y aumentarse progresivamente durante un periodo de tiempo entre 4 y 6 semanas. La dosis debe aumentarse si la tolerancia es adecuada y si el nivel de cistina leucocitaria permanece  $> 1 \text{ nmol hemicistina}/\text{mg}$  de proteína; la dosis máxima de CYSTAGON empleada en los ensayos clínicos fue de  $1,95 \text{ g}/\text{m}^2/\text{día}$ .

No está recomendado el uso de dosis superiores a  $1,95 \text{ g}/\text{m}^2/\text{día}$  (ver sección 4.4).

La tolerabilidad digestiva de la cisteamina mejora cuando el medicamento se administra con las comidas o inmediatamente después.

En los niños que no pueden tragar las cápsulas duras, de edad inferior o igual a 6 años, es posible abrir las cápsulas duras y esparcir su contenido sobre los alimentos. La experiencia indica que los alimentos tales como la leche, las patatas y otros alimentos con almidón parecen ser los apropiados para mezclar con el polvo. En general deben evitarse las bebidas ácidas tales como el zumo de naranja, ya que el polvo no se mezcla bien y tiende a precipitarse.

*Pacientes dializados o trasplantados:*

Ocasionalmente se ha observado, que otras formas de cisteamina son peor toleradas en los pacientes dializados - (es decir producen más adversos adversos). Se recomienda una monitorización estricta de los niveles de cistina leucocitaria en estos pacientes.

*Pacientes con insuficiencia hepática:*

Por lo general no se requiere ajuste de dosis; sin embargo, deben monitorizar los niveles de cistina leucocitaria

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

CYSTAGON está contraindicado durante la lactancia. CYSTAGON no debe utilizarse durante el embarazo salvo que sea claramente necesario, especialmente durante el primer trimestre, ya que es teratogénico en animales (ver sección 4.6 y sección 5.3).

CYSTAGON está contraindicado en los pacientes que hayan presentado hipersensibilidad a la penicilamina.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Para obtener el máximo beneficio, la terapia con CYSTAGON debe iniciarse rápidamente tras la confirmación del diagnóstico de cistinosis nefropática.

La cistinosis nefropática debe haber sido diagnosticada mediante tanto exploraciones clínicas como evoluciones bioquímicas (mediciones del nivel de cistina leucocitaria).

Se han comunicado casos de síndrome tipo Ehlers-Danlos y trastornos vasculares fundamentalmente en codos, en niños tratados con dosis altas de diversos preparados de cisteamina (clorhidrato de cisteamina o cistamina o bitartrato de cisteamina) mayoritariamente por encima de la dosis máxima de 1,95 g/m<sup>2</sup>/día. Estas lesiones cutáneas estaban asociadas con proliferación vascular, estrías en la piel y lesiones óseas.

Por lo tanto, se recomienda vigilar de forma periódica la piel y realizar exámenes radiográficos óseos según proceda. Además, deberá aconsejarse la autoexploración de la piel por parte del paciente o de los padres. En caso de aparecer alguna anomalía cutánea u ósea similar, se recomienda disminuir la dosis de CYSTAGON.

No está recomendado el uso de dosis superiores a 1,95 g/m<sup>2</sup>/día (ver secciones 4.2 y 4.8).

También se recomienda una vigilancia periódica del recuento de eritrocitos.

Se ha observado que la cisteamina oral no previene el depósito ocular de cristales de cistina; por consiguiente, cuando se utilice una solución oftálmica de cisteamina para este fin, debe continuarse su utilización.

Al contrario que la fosfocisteamina, CYSTAGON no contiene fosfatos. La mayoría de los pacientes estarán ya recibiendo suplementos de fosfato y la dosis de los mismos es probable que tenga que modificarse cuando se sustituya CYSTAGON por fosfocisteamina.

No deben administrarse las cápsulas duras cerradas de CYSTAGON a los niños menores de 6 años, debido al riesgo de aspiración (ver sección 4.2).

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

CYSTAGON puede administrarse junto con los suplementos de electrolitos y de minerales necesarios en el tratamiento del síndrome de Fanconi, así como con vitamina D y hormonas tiroideas. La indometacina ha sido administrada concomitantemente con CYSTAGON en ciertos pacientes. En los pacientes sometidos a trasplante renal, se han utilizado tratamientos para prevenir el rechazo junto con la cisteamina.

#### 4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización del bitartrato de cisteamina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluida teratogénesis (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. Tampoco se conoce el efecto que produce la cistinosis no tratada sobre el embarazo.

Por consiguiente, CYSTAGON no debe utilizarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, excepto si fuese claramente necesario.

Si se ha diagnosticado o se planea un embarazo, debe reconsiderarse cuidadosamente el tratamiento y se debe informar al paciente del posible riesgo teratogénico de la cisteamina.

Se desconoce si CYSTAGON se excreta en la leche humana. En todo caso, debido a los resultados de los estudios animales en madres en periodo de lactancia y neonatos (ver sección 5.3), el uso de CYSTAGON en las madres lactantes está contraindicado.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de CYSTAGON sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

CYSTAGON puede provocar somnolencia. Cuando se inicie el tratamiento, los pacientes no deben realizar actividades potencialmente hasta que se conozcan los efectos del medicamento en cada individuo.

#### 4.8 Reacciones adversas

Es esperable que, aproximadamente el 35% de los pacientes tratados presenten reacciones adversas. Éstas afectan principalmente al aparato gastrointestinal y al sistema nervioso. Cuando estas reacciones se observen al comienzo del tratamiento, para mejorar la tolerabilidad se recomienda suspender temporalmente la administración del mismo y, posteriormente, reiniciarlo de forma progresiva.

Se han descrito las siguientes reacciones adversas, clasificadas por **órganos y sistemas** y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo frecuencia.

Exploraciones complementarias	<i>Frecuentes</i> : anomalías en las pruebas de la función hepática
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Poco frecuentes</i> : leucopenia
Trastornos del sistema nervioso	<i>Frecuentes</i> : cefalea, encefalopatía <i>Poco frecuentes</i> : somnolencia, convulsiones
Trastornos gastrointestinales	<i>Muy frecuentes</i> : vómitos, náuseas, diarrea <i>Frecuentes</i> : dolor abdominal, mal aliento, dispepsia, gastroenteritis <i>Poco frecuentes</i> : úlcera gastrointestinal
Trastornos renales y urinarios	<i>Poco frecuentes</i> : síndrome nefrótico

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Frecuentes:</i> olor cutáneo desagradable, erupción <i>Poco frecuentes:</i> cambio de coloración del cabello, estrías en la piel, piel frágil (pseudotumor moluscoide en los codos)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Poco frecuentes:</i> hiperlaxitud articular, dolor de pierna, rodilla valga, osteopenia, aplastamiento vertebral, escoliosis.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Muy frecuentes:</i> anorexia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Muy frecuentes:</i> letargia, fiebre <i>Frecuentes:</i> astenia
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Poco frecuentes:</i> reacción anafiláctica
Trastornos psiquiátricos	<i>Poco frecuentes:</i> nerviosismo, alucinaciones

Se han descrito casos de síndrome nefrótico en los 6 meses siguientes al comienzo del tratamiento con recuperación progresiva tras la suspensión del mismo. En algunos casos, la histología mostró una glomerulonefritis membranosa en un riñón trasplantado y nefritis intersticial de hipersensibilidad.

Se han notificado casos de síndrome tipo Ehlers-Danlos y trastornos vasculares fundamentalmente en los codos de niños tratados de forma crónica con altas dosis de diversos preparados de cisteamina (clorhidrato de cisteamina o cistamina o bitartrato de cisteamina) la mayoría por encima de la dosis máxima de 1,95 g/m<sup>2</sup>/día.

En algunos casos, estas lesiones cutáneas estaban asociadas con proliferación vascular, estrías en la piel y trastornos óseos observados por primera vez durante un examen radiográfico. Los trastornos óseos que se comunicaron fueron rodilla valga, dolor de pierna e hiperlaxitud articular, osteopenia, aplastamiento vertebral y escoliosis.

En los casos en los que se realizó un estudio histopatológico de la piel, los resultados sugirieron angioendoteliomatosis.

Un paciente murió posteriormente de isquemia cerebral aguda con una importante vasculopatía.

En algunos pacientes, las lesiones cutáneas en los codos remitieron después de reducir la dosis de CYSTAGON.

Se ha postulado que el mecanismo de acción de la cisteamina puede interferir en los enlaces cruzados de las fibras de colágeno (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## 4.9 Sobredosis

Una sobredosificación de cisteamina puede provocar un letargo progresivo.

En el caso de sobredosificación, deberán mantenerse adecuadamente el sistema respiratorio y el sistema cardiovascular. No existe antídoto específico. Se desconoce si la cisteamina se elimina mediante hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Producto del tracto alimentario y del metabolismo, Código ATC: A16AA04.

Los individuos normales y las personas heterocigotas para la cistinosis presentan niveles leucocitarios de cistina < 0,2 y habitualmente inferiores a 1 nmol hemicistina/mg de proteína, respectivamente. Los individuos con cistinosis nefropática presentan una elevación de la cistina leucocitaria por encima de 2 nmol hemicistina/mg de proteína.

La cisteamina reacciona con la cistina dando lugar a una mezcla de disulfuro de cisteamina y cisteína, además de cisteína. La mezcla de disulfuro es luego extraída de los lisosomas mediante un sistema transportador de lisina intacto. La disminución de los niveles de cistina leucocitaria se correlaciona con la concentración plasmática de cisteamina durante las seis horas siguientes a la administración de CYSTAGON.

El nivel de cistina leucocitaria alcanza su valor mínimo (media ( $\pm$  DE) 1,8  $\pm$  0,8 horas) poco tiempo después de alcanzarse la concentración plasmática máxima de cisteamina (media ( $\pm$  DE) 1,4  $\pm$  0,4 horas) y recupera su valor basal cuando la concentración plasmática de cisteamina disminuye 6 horas después de la dosis.

En un ensayo clínico, la concentración basal de cistina leucocitaria era de 3,73 (límites 0,13 a 19,8) nmol hemicistina/mg de proteína, y se mantuvo cerca de 1 nmol hemicistina/mg de proteína, con dosis de cisteamina comprendidas entre 1,3 y 1,95 g/m<sup>2</sup>/día.

En un ensayo anterior se trataron 94 niños con cistinosis nefropática mediante dosis crecientes de cisteamina hasta alcanzar concentraciones leucocitarias de cistina inferiores a 2 nmol hemicistina/mg de proteína, 5 a 6 horas después de la administración, y se comparó su evolución con un grupo histórico de control de 17 niños tratados con placebo. Las variables primarias de eficacia fueron la creatinina plasmática, el aclaramiento calculado de la creatinina y el crecimiento (talla). La concentración promedio de cistina leucocitaria conseguida durante el tratamiento fue de 1,7  $\pm$  0,2 nmol hemicistina/mg de proteína. La función glomerular se mantuvo a lo largo del tiempo en los pacientes del grupo cisteamina. Al contrario, en los pacientes del grupo placebo se produjo un aumento gradual de la creatinina plasmática. Los pacientes tratados presentaron un crecimiento sostenido en comparación con los pacientes no tratados, aunque la rapidez del crecimiento no aumentó lo suficiente como para permitir que los pacientes alcanzaran el nivel normal para su edad. La función tubular renal no se vio afectada por el tratamiento. Otros dos estudios han mostrado resultados similares.

En todos los estudios se observó que los pacientes respondían mejor si el tratamiento se iniciaba a una edad precoz y en pacientes que presentaban una función renal adecuada.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de una dosis oral única de bitartrato de cisteamina equivalente a 1,05 g de base libre de cisteamina en voluntarios sanos, las medias ( $\pm$  DE) del tiempo hasta la concentración máxima y de la concentración plasmática máxima son de 1,4 ( $\pm$  0,5) horas y 4,0 ( $\pm$  1,0)  $\mu$ g/ml, respectivamente. En pacientes en estado estacionario, estos valores son de 1,4 ( $\pm$  0,4) horas y 2,6 ( $\pm$  0,9)  $\mu$ g/ml, respectivamente, después de un rango de dosis entre 225 y 550 mg.

El bitartrato de cisteamina (CYSTAGON) es bioequivalente al clorhidrato de cisteamina y a la fosfocisteamina.

La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* de la cisteamina, mayoritariamente a albúmina, es independiente de la concentración plasmática del fármaco en el rango terapéutico, con un valor medio ( $\pm$  DE) del 54,1% ( $\pm$  1,5). La unión a proteínas plasmáticas en pacientes en estado estacionario es similar: 53,1% ( $\pm$  3,6) y 51,1% ( $\pm$  4,5) 1,5 y 6 horas después de la dosis, respectivamente.

En un estudio farmacocinético realizado en 24 voluntarios sanos durante un total de 24 horas, la estimación media ( $\pm$  DE) de la semivida terminal de eliminación fue de 4,8 ( $\pm$  1,8) horas.

Se ha observado que la eliminación de cisteamina no metabolizada en la orina varió entre el 0,3% y el 1,7% de la dosis diaria total en cuatro pacientes; la mayor parte de la cisteamina se excreta en forma de sulfato.

Datos muy limitados indican que es posible que los parámetros cinéticos de la cisteamina no se modifiquen significativamente en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No se dispone de información sobre los pacientes con insuficiencia renal grave.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Se han realizado estudios de genotoxicidad: aunque en los estudios publicados en que se utilizó cisteamina se ha notificado la inducción de aberraciones cromosómicas en líneas de células eucarióticas, los ensayos específicos con bitartrato de cisteamina no muestran ningún efecto mutagénico en el test de Ames ni ningún efecto clastogénico en el test de micronúcleos en el ratón.

Los estudios de reproducción han mostrado la existencia de embriofetotoxicidad (resorciones y pérdidas post-implantación) en ratas con dosis de 100 mg/kg/día y en conejos con dosis de 50 mg/kg/día. Se han descrito efectos teratógenos en ratas con la administración de cisteamina durante el período de organogénesis con dosis de 100 mg/kg/día. Esta dosis equivale a 0,6 g/m<sup>2</sup>/día en la rata, menos de la mitad de la dosis de mantenimiento clínico recomendada de cisteamina, 1,30 g/m<sup>2</sup>/día. Se observó una reducción de la fertilidad en ratas con la dosis de 375 mg/kg/día, con la que se produjo un retardo del aumento de peso. Con esta dosis también disminuyeron el aumento de peso y la supervivencia de las crías durante la lactancia. Las dosis elevadas de cisteamina deterioran la capacidad de las madres lactantes para alimentar a sus crías. Dosis únicas del fármaco inhibieron la secreción de prolactina en animales. La administración de cisteamina a ratas neonatas indujo cataratas.

Las dosis altas de cisteamina, por vía oral o parenteral, producen úlceras duodenales en ratones y ratas, pero no en monos. La administración experimental del fármaco produce la disminución de la somatostatina en varias especies animales. Se desconocen las consecuencias de estos hechos en el uso clínico del fármaco.

No se han realizado estudios de carcinogénesis con CYSTAGON.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Contenido de las cápsulas:  
celulosa microcristalina,  
almidón pregelatinizado,  
estearato de magnesio/laurilsulfato sódico,  
dióxido de sílice coloidal,  
croscarmelosa sódica,  
Cubierta de las cápsulas:  
gelatina,  
dióxido de titanio,  
tinta negra en las cápsulas duras que contiene E172

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

2 años.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la luz y de la humedad.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frascos de HDPE con 100 y 500 cápsulas duras. En el frasco se incluye una unidad desecante que contiene carbón activado y gránulos de gel de sílice.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

No procede.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

### **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/97/039/003 (frasco con 100 cápsulas duras), EU/1/97/039/004 (frasco con 500 cápsulas duras)

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 23 junio 1997

Fecha de la última renovación: 23 junio 2007

### **10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del(de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Véase Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **- Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

No procede.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR CYSTAGON 50 mg x 100 cápsulas duras**  
**EMBALAJE EXTERIOR CYSTAGON 50 mg x 500 cápsulas duras**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CYSTAGON 50 mg cápsulas duras  
Cisteamina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 50 mg de cisteamina (en forma de bitartrato de mercaptamina).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

100 cápsulas duras (con una unidad desecante en el frasco).  
500 cápsulas duras (con una unidad desecante en el frasco).

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {mes/año}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C  
Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la luz y de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote {número}

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Cystagon 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR CYSTAGON 150 mg x 100 cápsulas duras**  
**EMBALAJE EXTERIOR CYSTAGON 150 mg x 500 cápsulas duras**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CYSTAGON 150 mg cápsulas duras  
Cisteamina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 150 mg de cisteamina (en forma de bitartrato de mercaptamina).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

100 cápsulas duras (con una unidad desecante en el frasco).  
500 cápsulas duras (con una unidad desecante en el frasco).

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {mes/año}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C  
Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la luz y de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote {número}

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Cystagon 150 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL FRASCO DE CYSTAGON 50 mg x 100 cápsulas duras**  
**ETIQUETA DEL FRASCO DE CYSTAGON 50 mg x 500 cápsulas duras**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CYSTAGON 50 mg cápsulas duras  
Cisteamina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 50 mg de cisteamina (en forma de bitartrato de mercaptamina).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

100 cápsulas duras (con una unidad desecante en el frasco).  
500 cápsulas duras (con una unidad desecante en el frasco).

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {mes/año}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C  
Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la luz y de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote {número}

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL FRASCO DE CYSTAGON 150 mg x 100 cápsulas duras**  
**ETIQUETA DEL FRASCO DE CYSTAGON 150 mg x 500 cápsulas duras**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CYSTAGON 150 mg cápsulas duras  
Cisteamina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 150 mg de cisteamina (en forma de bitartrato de mercaptamina).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

100 cápsulas duras (con una unidad desecante en el frasco).  
500 cápsulas duras (con una unidad desecante en el frasco).

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {mes/año}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C  
Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la luz y de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote {número}

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: Información para el usuario

### CYSTAGON 50 mg Cápsulas Duras

### CYSTAGON 150 mg Cápsulas Duras

Bitartrato de cisteamina (bitartrato de mercaptamina)

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es CYSTAGON y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar CYSTAGON
3. Cómo tomar CYSTAGON
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CYSTAGON
6. Información adicional

#### **1. Qué es Cystagon y para qué se utiliza**

La cistinosis es una enfermedad metabólica llamada ‘cistinosis nefropática’ que se caracteriza por la acumulación anormal del aminoácido cistina en varios órganos del cuerpo tales como los riñones, ojos, músculos, páncreas y cerebro. La acumulación de cistina produce lesiones en el riñón y la eliminación de cantidades excesivas de azúcar (glucosa), proteínas y electrolitos. A diferentes edades puede afectarse diferentes órganos.

CYSTAGON se prescribe para tratar este trastorno hereditario raro. CYSTAGON es un medicamento que reacciona con la cistina disminuyendo sus niveles en las células.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cystagon**

##### **No tome CYSTAGON:**

- si usted o su hijo son alérgicos (hipersensibles) al bitartrato de cisteamina o a la penicilamina o a cualquiera de los demás componentes de CYSTAGON
- si está embarazada, esto es especialmente importante durante el primer trimestre
- si está en periodo de lactancia.

##### **Tenga especial cuidado con CYSTAGON:**

- Cuando se haya confirmado su enfermedad o la de su hijo mediante mediciones de cistina leucocitarias, el tratamiento con CYSTAGON debe iniciarse lo antes posible.
- Se han comunicado algunos casos de lesiones cutáneas en forma de pequeños bultos duros fundamentalmente en los codos en niños tratados con altas dosis de diferentes preparados de cisteamina. Estas lesiones estaban asociadas con estrías en la piel y lesiones óseas, tales como fracturas y deformaciones de los huesos, y con articulaciones laxas. Su médico podrá pedirle de forma periódica exploraciones físicas de la piel y exámenes radiográficos de los huesos para controlar los efectos del medicamento. Se recomienda la autoexploración de la piel por parte del paciente o de los padres. En caso de aparecer alguna anomalía cutánea u ósea, debe informar a su médico inmediatamente.
- Su médico podrá pedirle análisis de sangre periódicos, para poder controlar el recuento de células sanguíneas.

- CYSTAGON no previene la acumulación de cristales de cisteína en los ojos. Si se han utilizado soluciones oftálmicas de cisteamina con este objeto, debe continuar utilizándolas...
- Al contrario que la fosfocisteamina, otro principio activo similar al bitartrato de cisteamina, CYSTAGON no contiene fosfato. Puede que usted este tomando suplementos de fosfato y es posible que le modifiquen la dosis de los mismos cuando le cambien el tratamiento de CYSTAGON a fosfocisteamina.
- No se debe administrar las cápsulas a niños menores de aproximadamente 6 años para evitar el riesgo de aspiración en los pulmones.

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

### **Uso de CYSTAGON con los alimentos y bebidas:**

Para los niños menores de seis años, se puede abrir la cápsula dura y esparcir su contenido en los alimentos (por ejemplo leche, patatas o alimentos con almidón como harinas), o mezclarlo con el biberón. No se debe mezclar con bebidas ácidas, como el zumo de naranja. Para obtener indicaciones completas consulte a su médico.

### **Embarazo**

No se debe usar CYSTAGON durante el embarazo. Debe usted consultar al médico si tiene pensado quedarse embarazada.

### **Lactancia**

CYSTAGON no debe usarse durante la lactancia.

### **Conducción y uso de máquinas:**

CYSTAGON puede causar somnolencia. Al iniciar el tratamiento, su niño o usted deben evitar realizar actividades potencialmente peligrosas hasta que se conozcan bien los efectos del medicamento.

## **3. Cómo tomar Cystagon**

Siga exactamente las instrucciones de administración de CYSTAGON indicadas por su médico o el de su hijo. Consulte a su médico si tiene dudas.

La dosis de CYSTAGON prescrita para usted o para su niño dependerá del peso y de la edad que tenga usted o su hijo.

Para niños de hasta 12 años, la dosis irá en función del tamaño corporal (área de superficie), siendo la dosis habitual 1,30 g/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal al día.

Para pacientes mayores de 12 años y de más de 50 kg de peso, la dosis habitual es 2 g/día.

En cualquier caso, la dosis habitual no deberá superar 1,95 g/m<sup>2</sup>/día.

CYSTAGON debe tomarse siempre por vía oral y siguiendo exactamente las indicaciones de su médico o el de su niño. Con el fin de conseguir que CYSTAGON funcione correctamente, es necesario:

- Seguir exactamente las indicaciones del médico. No se debe aumentar ni disminuir la cantidad de medicamento sin la aprobación del médico.
- No administrar las cápsulas duras a los niños menores de seis años de edad porque podrían no tragarlas y atragantarse. Para los niños menores de seis años, se puede abrir la cápsula dura y esparcir su contenido en los alimentos (por ejemplo leche, patatas o alimentos con almidón como las harinas), o mezclarlo con el biberón. No se debe mezclar con bebidas ácidas, tales como el zumo de naranja. Para obtener las recomendaciones adecuadas consulte a su médico.
- El tratamiento médico que le ha sido prescrito a usted o a su niño incluirá, además de CYSTAGON, uno o más suplementos para reponer los electrolitos importantes eliminados por los riñones. Es importante tomar o dar esos suplementos siguiendo exactamente las instrucciones que le hayan indicado. Si se le olvidan varias dosis de uno de los suplementos, o si nota debilidad o somnolencia, debe consultar a su médico inmediatamente.

- Para determinar la dosis correcta de CYSTAGON es necesario que le realicen análisis sanguíneos de forma periódica para medir la cantidad de cistina dentro de los leucocitos. Su médico o el médico de su niño determinará en que momento debe realizarse los análisis de sangre. También es necesario realizar periódicamente análisis de sangre y de orina para medir las concentraciones de los electrolitos importantes en el organismo, para que su médico pueda ajustar las dosis de los suplementos de electrolitos que necesita.

CYSTAGON se debe tomar 4 veces al día, cada 6 horas, preferentemente con las comidas o inmediatamente después de las comidas. Es importante que respete la norma de tomar la dosis cada seis horas en la forma más estricta posible.

El tratamiento de CYSTAGON debe continuarse de forma indefinida como le indique su médico.

**Si usa más CYSTAGON del que debiera:**

Si se ha ingerido mayor cantidad de medicamento de la que le han prescrito, o si se produce somnolencia debe consultar con su médico o el de su hijo inmediatamente, o acudir al servicio de urgencias de un hospital.

**Si olvidó tomar CYSTAGON:**

Si ha olvidado tomar una dosis del medicamento, tómela tan pronto como le sea posible. Sin embargo, si ya faltan menos de 2 horas para la siguiente dosis, se debe saltar la toma olvidada y volver al esquema normal. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, CYSTAGON puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

CYSTAGON puede producir en algunas personas somnolencia o disminución de la capacidad de alerta con respecto a su estado normal. Asegúrese de cómo reacciona usted o su niño a este medicamento, antes de emprender cualquier actividad que pueda entrañar peligro si no se está alerta.

Se han comunicado los siguientes efectos adversos de la siguiente manera: muy frecuentes (se produce en al menos uno de cada 10 pacientes), frecuentes (se produce en al menos uno de cada 100 pacientes), poco frecuentes (se produce en al menos uno de cada 1.000 pacientes), raros (se produce en al menos uno de cada 10.000 pacientes), muy raros (se produce en al menos uno de cada 100.000 pacientes).

- Muy frecuentes: vómitos, náuseas, diarrea, pérdida de apetito, fiebre y sensación de sueño.
- Frecuentes: dolor o molestias abdominales, mal aliento y olor corporal desagradable, erupción cutánea, gastroenteritis, fatiga, dolor de cabeza, encefalopatía (trastorno cerebral) y alteración de las pruebas de función hepática.
- Poco frecuentes: estrías en la piel, lesiones cutáneas (pequeños bultos duros en los codos), articulaciones laxas, dolor de pierna, fracturas óseas, escoliosis (desviación de la columna vertebral), deformaciones y fragilidad óseas, despigmentación del cabello, reacción alérgica grave, somnolencia, convulsiones, nerviosismo, alucinaciones, disminución del número de células blancas de la sangre, úlcera gastrointestinal con hemorragia digestiva secundaria y alteraciones renales que se manifiestan con hinchazón de las extremidades y aumento de peso.

Como algunos de estos efectos adversos son graves, solicite a al médico o al pediatra que le explique los signos de alarma.

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la

comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Cystagon**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice CYSTAGON después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la luz y de la humedad.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de CYSTAGON**

- El principio activo es bitartrato de cisteamina (bitartrato de mercaptamina). Cada cápsula dura de CYSTAGON 50 mg contiene 50 mg de cisteamina (en forma de bitartrato de mercaptamina). Cada cápsula dura de CYSTAGON 150 mg contiene 150 mg de cisteamina (en forma de bitartrato de mercaptamina).
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio/laurilsulfato sódico, dióxido de sílice coloidal, croscarmelosa sódica. Las cubiertas de las cápsulas: gelatina, dióxido de titanio, tinta negra en las cápsulas duras (E172).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Cápsulas duras

- Cystagon 50 mg: Cápsulas duras opacas blancas con las leyendas CYSTA 50 en el cuerpo y MYLAN en la cápsula de cierre.  
Frascos de 100 ó 500 cápsulas duras. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.
- Cystagon 150 mg: Cápsulas duras opacas blancas con las leyendas CYSTAGON 150 en el cuerpo y MYLAN en la cápsula de cierre.  
Frascos de 100 ó 500 cápsulas duras. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

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

### **Responsable de la fabricación**

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**Belgique/België/Belgien**

Recordati  
Tél/Tel: +32 2 46101 36

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Recordati  
Tel: +32 2 46101 36  
België

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Recordati AB.  
Sími:+46 8 545 80 230  
Svíþjóð

**Italia**

Recordati Rare Diseases Italy Srl  
Tel: +39 02 487 87 173

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Recordati AB.  
Puh/Tel : +46 8 545 80 230  
Sverige

**Sverige**

Recordati AB.  
Tel : +46 8 545 80 230

**United Kingdom**

Recordati Rare Diseases UK Ltd.  
Tel: +44 (0)1491 414333

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>